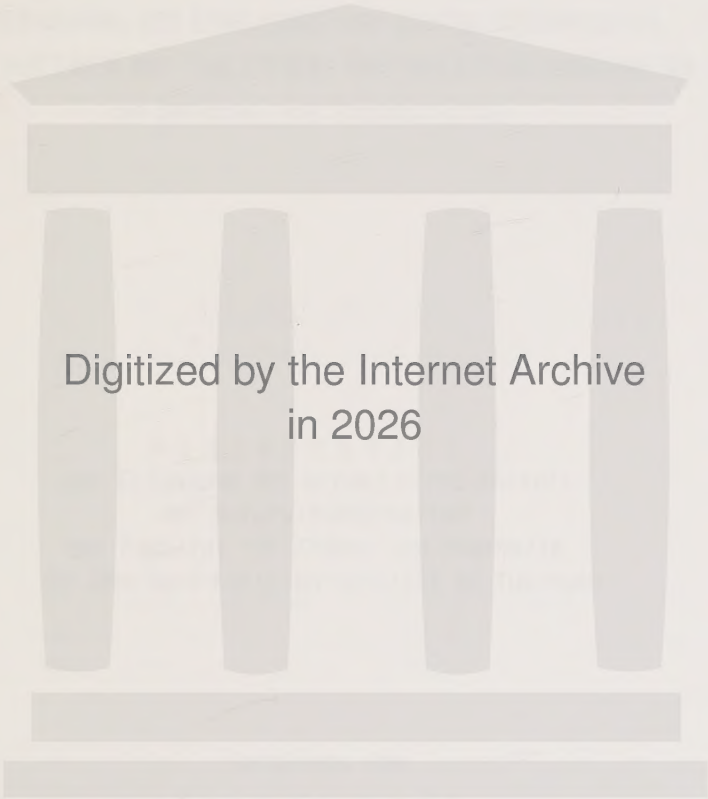
Untersuchung des Einflusses von kristallographischen Modifikationen auf Tablettier- und Tabletteneigenschaften am Beispiel von Phenobarbital

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Sabine Kopp
aus Kirchheim unter Teck

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0021

UNTERSUCHUNG DES EINFLUSSES VON KRISTALLOGRAPHISCHEN MODIFIKATIONEN AUF TABLETTIER- UND TABLETTENEIGENSCHAFTEN am Beispiel von Phenobarbital

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
S a b i n e K o p p
aus Kirchheim unter Teck

1986

Tag der mündlichen Prüfung	:	5. November 1986
Dekan	:	Prof. Dr. D. Mecke
1. Berichterstatter	:	Prof. Dr. E. Graf
2. Berichterstatter	:	Prof. Dr. H.J. Roth

Nach dem Motto :

"... auf der Suche, was die 'Tablette' im Innersten zusammenhält...."

... wurde die vorliegende Arbeit am Pharmazeutischen Institut der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen und an der "Ecole de Pharmacie" in Genf angefertigt.

J'exprime ma très vive reconnaissance au Professeur E. Doelker, Directeur du Laboratoire de Pharmacie Galénique et de Biopharmacie pour l'intérêt et la disponibilité qu'il a témoignés pour ce travail pendant mon séjour à Genève.

Ma profonde gratitude s'adresse au Professeur P. Buri, Président de la Section de Pharmacie à Genève.

Je remercie tout particulièrement le Docteur F. Kubel pour ses nombreux conseils et son assistance technique pour les mesures cristallographiques.

Ma reconnaissance s'adresse aussi au Docteur R. Gurny pour son aide lors du traitement informatique des résultats de compression ainsi qu'à tous les collaborateurs du Laboratoire de Pharmacie Galénique pour leur soutien.

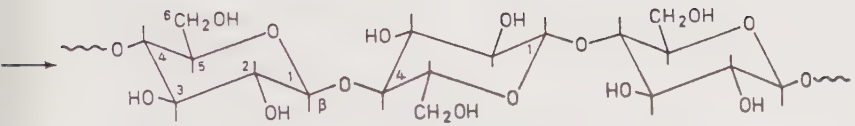
Ich möchte Herrn Professor Dr. E. Graf für die Überlassung des Arbeitsplatzes und für die freundliche Unterstützung dieser Dissertation danken.

Ein weiterer Dank geht an Herrn Dr. C. Beyer für die Anregungen beim Entstehen dieser Arbeit.

Mein Dank gilt weiterhin allen Kollegen der Pharmazeutischen Technologie für ihre Zusammenarbeit und Diskussionsbereitschaft.

Der Hermann-Schlosser-Stiftung danke ich für das Auslandsstipendium, das mir den Aufenthalt an der Universität Genf ermöglichte.

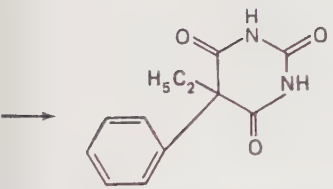
Verwendete Substanzen:



(β-glykosidische 1,4-Bindung von D-Glucosemolekülen)

Cellulose

→ K Br Kaliumbromid



Acidum phenyläthylbarbituricum (Austr. 1960)
Fenobarbitale (F.U. VIII)
Phenemalum (Nord. 1963)
Phenobarbital (DAB 8, USP XXI)
Phenobarbitalum (2.AB-DDR, Ph.Eur., Ph. Helv. VI, Ph. Int. II, Ph. Jap. 1971)

5-Ethyl-5-phenyl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrione (CAS)

(Da tautomere und polymorphe Formen vorliegen, wurde auf eine genauere grafische Darstellung verzichtet.)

Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

Mod. – Modifikation
n – Anzahl der Proben
r – Korrelationskoeffizient
s – Standardabweichung
V.K. – Variationskoeffizient, relative Standardabweichung

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung und Problemstellung

Kapitel I: Allgemeiner Teil zur Polymorphie

1. Polymorphie 1

1.1 Historischer Überblick 1
1.2 Definition der Polymorphie 1
1.3 Aufbau unterschiedlicher Kristallstrukturen 3
1.4 Theorien zum amorphen Zustand 5
1.5 Stabilität der Modifikationen 5

2. Untersuchungsmethoden von polymorphen Substanzen 8

2.1 Heizmikroskop mit Polarisation 9
2.2 Thermische Differenzmethoden 9
2.3 Infrarotspektroskopie 10
2.4 Röntgenbeugung 10

3. Bedeutung der Polymorphie für die Pharmazeutische Technologie und die Biopharmazie 14

3.1 Löslichkeit und Lösegeschwindigkeit 16
3.2 Resorption und Bioverfügbarkeit 16
3.3 Fliesseigenschaft von Pulvern 16
3.4 Hygroskopizität 16
3.5 Chemische Stabilität 17
3.6 Tabletteneigenschaften 17
3.7 Schlussfolgerungen 19

Kapitel II: Untersuchung der Tablettenfestigkeit

1. Allgemeiner Teil 21

1.1 Bruchverhalten 21
1.2 Handelsübliche Geräte und Untersuchungen zur Festigkeitsbestimmung 24

2. Bruchfestigkeitsbestimmung 34

2.1 Vorstellung eines selbst gebauten Bruchfestigkeitstesters 34
2.2 Optimierung des Gerätes und Überprüfung auf Reproduzierbarkeit 36
2.3 Schlussfolgerungen 45

3. Bruchcharakteristika am Beispiel von Kaliumbromid 46

3.1 Auswahl einer idealen Modellsubstanz 46
3.2 Herstellung der KBr-Presslinge 47
3.3 Druck-und Biegeversuch der KBr-Presslinge bei verschiedener Masse 47
3.4 Bruchverhalten 49
3.5 Schlussfolgerungen 52

4. Bruchcharakteristika am Beispeil von Elcema^{R}-Tabletten 52

4.1 Auswahl der Tablettiersubstanz 52
4.2 Herstellung der Elcema^{R} G250-Tabletten 53
4.3 Druck- und Biegeversuch der Elcema^{R}-Tabletten bei verschiedener Steghöhe 53
4.4 Bruchverhalten 55
4.5 Bestimmung der Steifheit 58
4.6 Schlussfolgerungen 59

Kapitel III: Herstellung und Untersuchung der Phenobarbitalmodifikationen

1. Allgemeiner Teil 61

2. Herstellung verschiedener Phenobarbitalmodifikationen 61

2.1 Modifikation I 63
2.2 Modifikation II 64
2.3 Modifikation III 65
2.4 Amorphe Form 65
2.5 Verwendete Formen und Herstellungsverfahren 66

3. Untersuchung der verschiedenen Kristallmodifikationen und der Ausgangssubstanz 66

3.1 Elementaranalyse 66
3.2 Massenspektrum 67
3.3 Infrarotspektroskopie 68
3.4 Polarisationsheizmikroskop 70
3.5 Thermische Differenzanalysen 72
3.6 Röntgenbeugung 76
3.7 Löslichkeitsbestimmungen 80
3.8 Stabilität der Phenobarbitalmodifikationen und des amorphen Zustands 82

Kapitel IV: Mögliche Fehlerquellen der Thermoanalyse bei Untersuchung polymorpher Substanzen

1. "Standardspektren" der verschiedenen Phenobarbitalmodifikationen 85

2. Überprüfung der "Standardspektren" am Beispiel der Modifikation III 85

3. Prüfung auf Reproduzierbarkeit der Spektren bei Verändern der Aufnahmeparameter 90

3.1 Veränderung der Heizraten 90
3.2 Verreiben der Ausgangssubstanz 96

4. Prüfung von Phenobarbitaltabletten verschiedener Modifikationen auf Transformation 99

5. Schlussfolgerungen 101

Kapitel V: Neue Methodik zur Verbesserung der Auswertung des Einflusses der Polymorphie auf die Tablettenfestigkeit

1. Einführung 103

2. Herstellung von Einzelkristallen 104

3. Fabrikation von Disks der reinen Modifikationen und des amorphen Zustands 105

4. Messung der Biegefestigkeit 107

5. Diskussion der Resultate 109

6. Härtebestimmung 112

7. Schlussfolgerungen 114

Kapitel VI: Tablettenherstellung und Untersuchung der mechanischen Eigenschaften

1. Bei der Tablettierung verwendete Auswertemethoden 115

1.1 Berechnung der Pulvermenge 115
1.2 Berechnung der Energiewerte 116
1.3 Berechnung weiterer charakteristischer Pressgrössen 118
1.4 Bestimmung des Pressverhaltens nach der Heckel-Gleichung 118

2. Herstellung der Phenobarbitaltabletten dreier Modifikationen 120

2.1 Berechnete Pulvermengen 120
2.2 Berechnung der Energiewerte 121
2.3 Berechnung charakteristischer Pressgrössen 123
2.4 Heckelkurven 124

3. Untersuchung der mechanischen Eigenschaften 127

3.1 Bestimmung der Biegefestigkeit und der dazugehörenden Brucharbeit 127
3.2 Prüfung der Druckfestigkeit 131
3.3 "Bruchquotient" = Quotient aus Biege- und Druckfestigkeit 131
3.4 Härtebestimmung 133
3.5 Transformation beim Tablettieren 134

4. Schlussfolgerungen 134

Zusammenfassung/Conclusions 135

Geräteteil 140

Verwendete Rechenprogramme 142

Literaturverzeichnis 143

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Probleme bei der Herstellung von Arzneimitteln haben oft ihre Ursache in verschiedenen Kristallstrukturen der Ausgangssubstanzen. Es stellt einen hohen Zeitaufwand dar, auf dem kristallographischen Gebiet Forschung zu betreiben, besonders da dieser Bereich für die Galeniker noch relativ neu ist. Die Geräte zur Untersuchung der verschiedenen Kristallformen, vor allem aber die Erfahrung mit den verschiedenen Kristallstrukturen und deren Auswirkungen sind zum grossen Teil noch weit davon entfernt, Routineangelegenheiten darzustellen. Um so wichtiger ist es im Rahmen von steigenden Anforderungen in der Qualitätskontrolle und bei ständiger Verbesserung der Arzneiformen, die Basiskenntnisse über die Ausgangsstoffe zu erforschen. Wenn auch bisher laut Burger (1983) nur vier Arzneibuchsubstanzen im Ph. Eur. als polymorph bezeichnet werden, so kommen doch mindestens 1/3 aller Substanzen in verschiedenen kristallographischen Modifikationen vor.

"Res iacet in profundis"
(Die Sache steckt im Kern)

Das Ziel dieser Arbeit war, unter Einbeziehung verschiedener Methoden unterschiedliche kristalline Modifikationen eines Arzneistoffs herzustellen und diese auf ihre Tablettierbarkeit und die Eigenschaften der hergestellten Tabletten zu überprüfen. Zur Untersuchung der Bruchfestigkeit sollte ein Gerät optimiert oder neu gebaut werden. Um die Aussagekraft der Resultate zur Bruchfestigkeit zu überprüfen, wurde nach einem Modell gesucht, das die kristallographischen Eigenschaften der Substanz ohne weitere Einflussfaktoren veranschaulichen könnte. Eine Überprüfung des Modells sollte dann Aussagen über die Verhaltensweise des untersuchten Stoffes bei der Tablettierung zulassen.

KAPITEL I : ALLGEMEINER TEIL ZUR POLYMORPHIE

1. Polymorphie

1.1 Historischer Überblick (Bugge, 1955; Doelker, 1984)

Zum ersten Mal tauchte der Begriff der Polymorphie im Jahre 1788 bei Klaproth auf. Klaproth entdeckte, dass Calciumcarbonat in zwei verschiedenen Erscheinungsformen als Calcit and Aragonit auftritt. Davy erkannte 1809, dass Diamant und Graphit, aus denselben Atomen aufgebaut, sich nur in der räumlichen Anordnung der C-Atome unterscheiden. Im Jahre 1821 beschrieb Mitscherlich die Polymorphie von Natriumdihydrogenphosphat, später die des Schwefels sowie weiterer Substanzen.

Als erstes organisches Produkt wurde Benzamid von Wöhler und Liebig in verschiedenen Modifikationen synthetisiert. Seitdem wurden zahlreiche Arbeiten zur Synthese und Analyse von polymorphen Stoffen veröffentlicht, aber erst vor 30 bis 40 Jahren fand diese Forschungsrichtung auf dem pharmazeutischen Gebiet seine Anerkennung und Beachtung.

Deffet veröffentlichte 1942 etwa 1200 Substanzen, die zwei oder mehr Kristallformen haben. Besonders haben Haleblian (1969) und Kuhnert-Brandstätter (1971a) die Aufmerksamkeit auf die Häufigkeit der Polymorphie bei Arzneibuchsubstanzen gelenkt. Als Ergebnis fanden sie zum Beispiel bei etwa 67% der Steroide, bei etwa 40% der Sulfonamide und bei 63% der Barbiturate verschiedene kristalline Modifikationen.

1.2 Definition der Polymorphie

Laut Meyer (1977) werden Verbindungen oder Elemente, die unter verschiedenen Druck- und Temperaturbedingungen unterschiedliche Kristallstrukturen besitzen, als polymorph bezeichnet. Ist eine Substanz polymorph, so besitzt sie kristallographische Modifika-

tionen, das heisst unterschiedliche Kristallstrukturen. Der Ausdruck "polymorph" (aus dem Griechischen "polýs" = viel und "morphé" = Gestalt) ist eigentlich ungenau, da eine Substanz trotz gleicher Kristallstruktur unterschiedliches "Aussehen" besitzen kann. Das "Aussehen" wird auch als Erscheinungsform oder Habitus bezeichnet.

Ein klassisches Beispiel für eine Substanz mit gleicher Kristallstruktur, aber unterschiedlichem Habitus ist das Natriumchlorid. Orlow (1895) stellte fest, dass es neben der üblichen kubischen Erscheinungsform beim Verändern der Kristallisationsbedingungen auch oktaederförmige Kristalle geben kann. Im "Nouveau Traité de Chimie Minérale" (1966) wird noch von anderen Autoren berichtet, die durch Zusatz von Substanzen wie Cadmiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumsulfat, Ammoniumacetat, Alkohol, Pyridin, Harnstoff, Glykol, etc., die Kristallform von Natriumchlorid veränderten und Oktaeder, Nadeln und sogar Prismen auskristallisierten.

Die Bezeichnung "Polymorphie", die von Mitscherlich zum ersten Mal verwendet wurde, ist nach dem heutigen Stand der Wissenschaft infolge genauerer Untersuchungsmethoden falsch, wird aber aus historischen Gründen beibehalten. Korrekter wäre (Parthé 1986):

"di-, tri-, ..., polytypisch".

Verschiedene kristallographische Modifikationen einer Substanz unterscheiden sich in ihren physikalischen Eigenschaften wie Schmelzpunkt, Dichte, Härte, optische und elektrische Eigenschaften, Dampfdruck, um nur einige zu nennen. Die chemischen Eigenschaften sind gleich.

Solvate und Hydrate sollten nicht als polymorph bezeichnet werden; Solvate werden jedoch häufig als pseudopolymorphe Formen bezeichnet.

Der amorphe Zustand entsteht durch schnelles Abkühlen der Schmelze ohne Kristallisation. Er äussert sich in einer glasartigen Masse, die einen hohen Unordnungsgrad (Entropie) besitzt.

1.3 Aufbau unterschiedlicher Kristallstrukturen

Eine Veranschaulichung der dreidimensional periodischen Anordnung der Atome oder Moleküle im Kristall lässt sich am besten durch ein Gitter in periodischer Folge in den drei Raumkoordinaten erreichen. Durch die Darstellung einer Elementarzelle, der kleinsten kristallinen Einheit, wird der Aufbau deutlich. Reiht man solche Elementarzellen periodisch aneinander, gelangt man zu einem makroskopischen Kristall. In den meisten Fällen sind die Abstände der Atome bzw. Moleküle im Raum unterschiedlich, damit ist die Elementarzelle richtungsabhängig und die physikalischen Eigenschaften der Kristalle sind anisotrop.

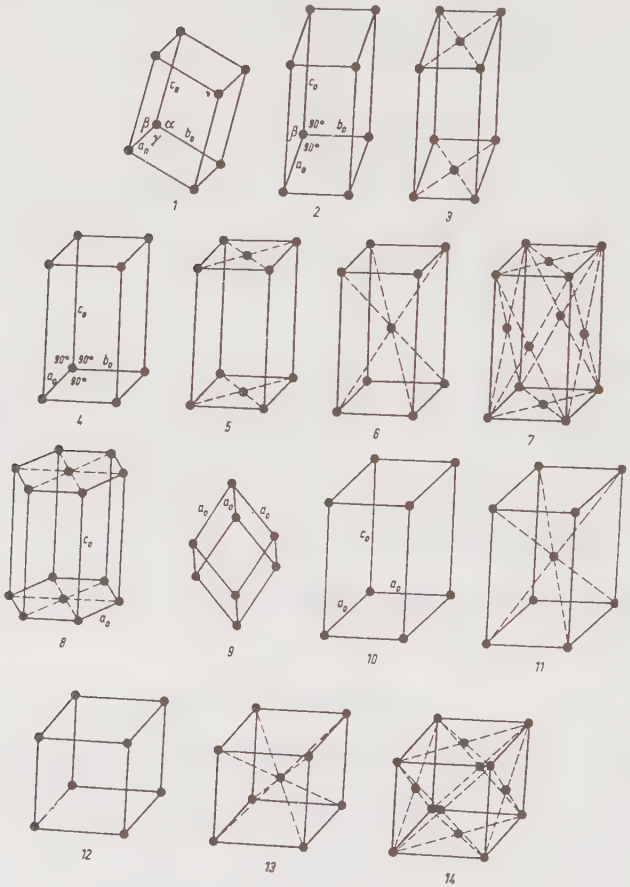
Es lässt sich zeigen, dass nicht beliebig viele Möglichkeiten der Gitterbildung existieren. Ihre Zahl ist auf 14 beschränkt. Variiert man die Winkel α, β und γ zwischen den Achsen eines Translationsgitters und die Beträge a_0, b_0 und c_0 unter Beachtung der Symmetrie in den drei Richtungen, so gelangt man zu sieben Kristallsystemen, die in Tabelle 1 aufgelistet sind.

Tabelle 1 : Die sieben Kristallsysteme

Kristallsystem	Achsenlängen	Winkel zwischen den Achsen
triklin	$a_0 \neq b_0 \neq c_0$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq \alpha$; $\alpha, \beta, \gamma \neq 90°$
monoklin	$a_0 \neq b_0 \neq c_0$	$\alpha = \gamma = 90°$, $\beta \neq 90°$
rhombisch	$a_0 \neq b_0 \neq c_0$	$\alpha = \beta = \gamma = 90°$
hexagonal und trigonal	$a_0 = b_0 \neq c_0$	$\alpha = \beta = 90°$, $\gamma = 120°\,(60°)$
rhomboedrisch	$a_0 = b_0 = c_0$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90° \neq 60° \neq 109°\,28'\,16''$
tetragonal	$a_0 = b_0 \neq c_0$	$\alpha = \beta = \gamma = 90°$
kubisch	$a_0 = b_0 = c_0$	$\alpha = \beta = \gamma = 90°$

Zu jedem Kristallsystem gehören ein oder mehrere Translationsgitter, die in Abbildung 1 zusammengestellt sind.

Abbildung 1 : Die 14 Translationsgitter (nach Meyer) (1977)



Triklin : 1. primitive Elementarzelle

Monoklin : 2. primitive Elementarzelle
3. basiszentrierte Elementarzelle

Rhombisch : 4. primitive Elementarzelle
5. basiszentrierte Elementarzelle
6. raumzentrierte Elementarzelle
7. flächenzentrierte Elementarzelle

Hexagonal : 8. basiszentrierte Elementarzelle

Rhomboedrisch: 9. primitive Elementarzelle

Tetragonal : 10. primitive Elementarzelle
11. raumzentrierte Elementarzelle

Kubisch : 12. primitive Elementarzelle
13. raumzentrierte Elementarzelle
14. flächenzentrierte Elementarzelle

1.4 Theorien zum amorphen Zustand

Bei der Diskussion der "Struktur" von glasartigen Schmelzen sind nach Meyer (1977) im wesentlichen zwei Theorien zu nennen: 1. die Netzwerk- und 2. die Kristallittheorie.

1. Die Netzwerktheorie, welche eng mit den Namen Zachariasen und Warren in Verbindung steht, führt die Glasbildung auf die Entstehung eines dreidimensionalen Netzwerkes zurück, dem im Gegensatz zu einem kristallinen Netzwerk die Periodizität der Anordnung der Moleküle, sowie der hohe Ordnungsgrad des Gitters fehlt.

2. Die Kristallittheorie nach Lebedew nimmt einen höheren Ordnungsgrad bei amorphen Zuständen an. Die Theorie beschreibt submikrokristalline Bereiche, die in den amorphen Zwischenschichten eingebettet sein sollen.

Mit Röntgenaufnahmen und Elektronenmikroskop wurde nach Meyer (1977) in den letzten Jahren experimentell ein Zustand gefunden, der zwischen den beiden Theorien liegt.

1.5 Stabilität der Modifikationen

Die Stabilität der Kristallstrukturen wird durch kinetische und thermodynamische Parameter der Atome im festen Zustand bestimmt. Äussere Faktoren, wie Luftfeuchtigkeit, Wärme, Druck, Licht, Lösungsmittel, können ausserdem eine bedeutende Rolle für die Stabilität der Kristallform spielen.

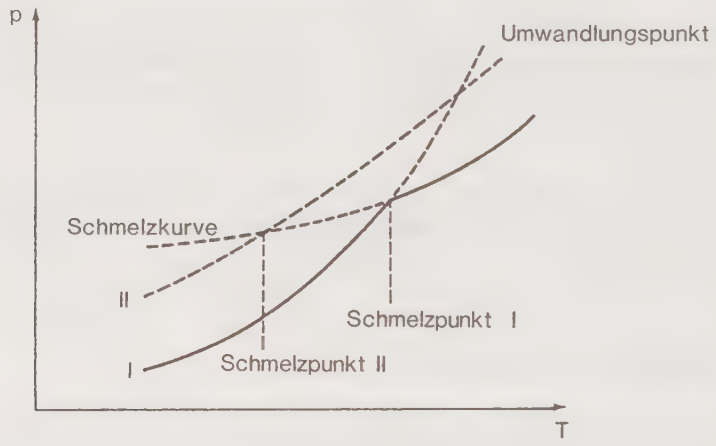
Bei polymorphen Substanzen kann die Umwandlung zweier Modifikationen I und II reversibel oder einseitig sein. Im ersten Fall spricht man von enantiotropem, im zweiten Fall von monotropem Verhalten.

Im Fall der Monotropie liegt kein Gleichgewicht zwischen beiden Modifikationen vor, da eine immer stabil, die andere metastabil oder instabil ist. Häufig erweisen sich metastabile Phasen innerhalb weiter Druck- und Temperaturbereiche als recht haltbar, da die zur

Umwandlung nötige Aktivierungsenergie bei Raumtemperatur nicht vorhanden ist.

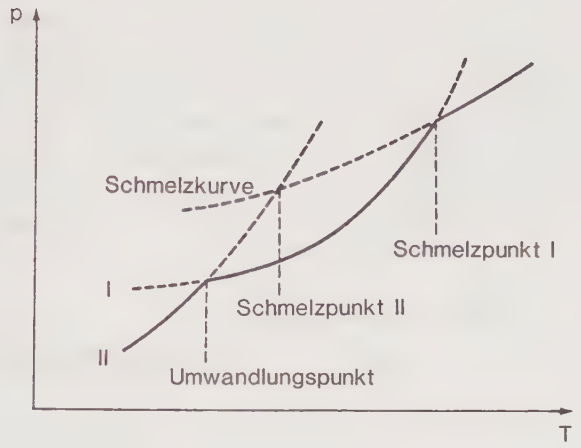
In Abbildung 2 ist die Dampfdruckkurve für die Monotropie dargestellt. Der Umwandlungspunkt (im Beispiel von Modifikation I und II), der Schnittpunkt der beiden Dampfdruckkurven, liegt höher als der Schmelzpunkt der stabilen Modifikation I. Eine Umwandlung von der Modifikation I in die instabilere Modifikation II ist ausgeschlossen.

Abbildung 2 : Dampfdruckkurve für monotrope Umwandlung



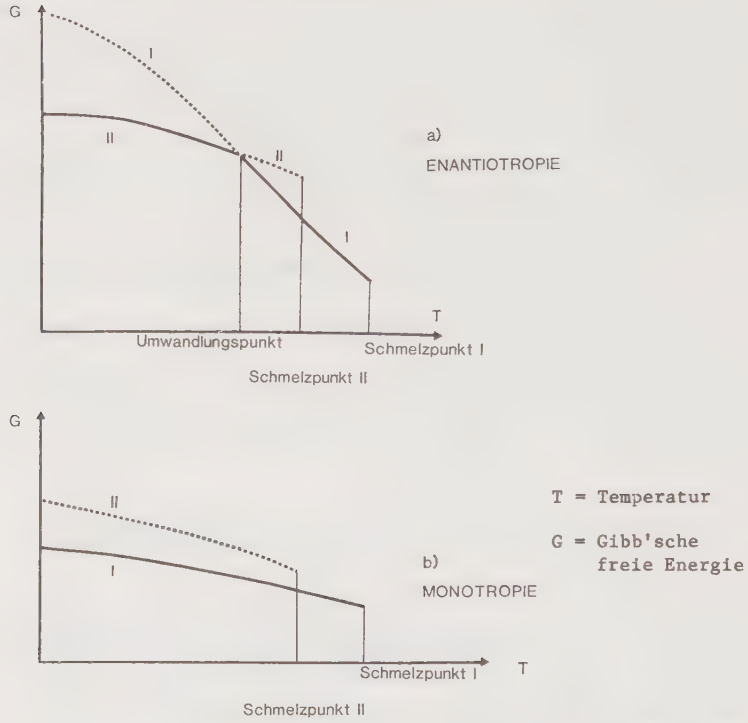
Im Gegensatz dazu liegt der Umwandlungspunkt beim enantiotropen Verhalten (s. Abbildung 3) unterhalb der Schnittpunkte mit der Schmelzkurve, also unterhalb der beiden Schmelzpunkte. Somit ist eine reversible Umwandlung von einer Form in die andere möglich.

Abbildung 3 : Dampfdruckkurve für enantiotrope Umwandlung



In Abbildung 4 sind die dazugehörenden Enthalpie-Temperaturkurven dargestellt. Bei der Enantiotropie schneiden sich die Kurven der beiden Modifikationen in der Umwandlungstemperatur, im monotropen Fall treffen sie sich nicht.

Abbildung 4 : Enthalpie-Temperatur-Kurven im Fall von zwei Polymorphen I und II



2. Untersuchungsmethoden von polymorphen Substanzen

Unter den zahlreichen Analysenverfahren für polymorphe Substanzen sind am gebräuchlichsten:

- Heizmikroskop mit Polarisation
- Differentialthermoanalyse
- Infrarotspektroskopie
- Röntgenbeugung.

Diese werden im weiteren genauer beschrieben.

2.1 Heizmikroskop mit Polarisation

Das wohl älteste Gerät zur Bestimmung von polymorphen Stoffen ist das heizbare Polarisationsmikroskop (Kofler und Kofler, 1954), mit dem sich Schmelzpunkte, sowie Umwandlungstemperaturen schnell bestimmen lassen. Lösungsmittelreste können durch das Einbetten der Kristalle in Silikonöl entdeckt werden (Burger, 1982 a). Wird weisses Licht linear polarisiert und wird die Polarisationsebene von den Kristallen spezifisch gedreht, zeigen die Kristalle ein buntes Farbenspiel. Dadurch kann eine Phasenumwandlung genauer beobachtet werden.

2.2 Thermische Differenzmethoden

Die thermometrische Analyse beruht auf dem Umstand, dass chemische oder physikalische Veränderungen eines Stoffes normalerweise mit einer Wärmetönung verbunden sind (Schenk, 1979; Burger, 1982 a + b). Diese Veränderungen können exotherm oder endotherm sein.

Bei endothermen Reaktionen, wie Schmelzen, polymorphen Umwandlungen erster und zweiter Ordnung - je nachdem ob die Probe sich schlagartig bei einer bestimmten Temperatur oder über einen gewissen Bereich umwandelt - Dehydratisierung, Reduktionsreaktionen, Zersetzungsreaktionen, nimmt die Probe beim Erwärmen solange Energie auf, bis die Reaktion abgeschlossen ist.

Bei exothermen Prozessen - wie z.B. Kristallisation, polymorphen Umwandlungen (erster und zweiter Ordnung), Oxidationsreaktionen, Zersetzungsreaktionen - ist dieser Vorgang genau umgekehrt.

Bei der Differentialthermoanalyse befinden sich in einem Probeträger die Substanz, im anderen eine inerte Referenzprobe oder ein leerer Aluminiumtiegel. Thermoelemente messen die Ofentemperatur, sowie die Proben- und Referenztemperaturen.

Bei der Differenz-Thermoanalyse (DTA) (siehe Abbildung 5 (a + b)) wird die Temperatur zwischen dem Probentiegel (S) und dem Referenz-

tiegel (R) gemessen. Diese Differenz wird gegen die Ofentemperatur als Zeit-Diagramm aufgezeichnet.

Bei der dynamischen Differential-Kalorimetrie (DSC) (siehe Abb. 5 c), wird die Wärmemenge gemessen, die nötig ist, um Proben- und Vergleichstiegel auf gleicher Temperatur zu halten. Die aufgenommenen Diagramme können in den meisten Fällen quantitativ ausgewertet werden. Verschiedene Einflussgrössen, wie Partikelgrösse, Einwaage, Heizrate, Druck, etc. müssen dabei beachtet werden. Sie werden in Kapitel IV eingehender besprochen.

2.3 Infrarotspektroskopie

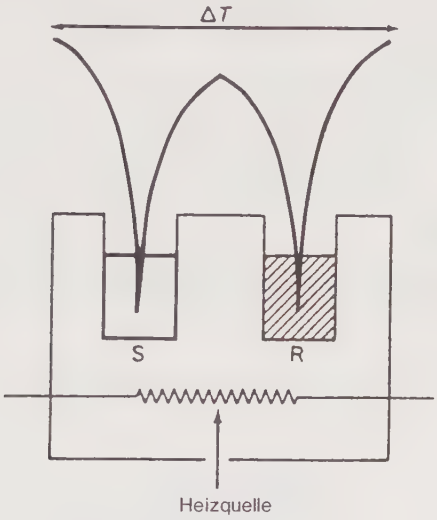
Durch eine Anregung der intermolekularen oder Gerüstschwingungen durch Einstrahlen von IR-Licht wird für verschiedene Substanzen ein spezifisches Spektrum erhalten. Die Unterschiede im Kristallgitter finden durch veränderte räumliche Anordnung der Moleküle ihren Ausdruck im IR-Spektrum. Die meisten polymorphen Substanzen zeigen ein identisches Spektrum oder nur sehr geringe Unterschiede (Borka, 1970; Kuhnert-Brandstätter, 1971a; Burger, 1982a).

Für polymorphe Kristallstrukturen wird meist die Paraffinöl-Suspensionstechnik (Nujol-Methode) dem KBr-Pressling vorgezogen, denn durch die hohe Presskraft von etwa 10 t kann eine Modifikationsumwandlung induziert werden.

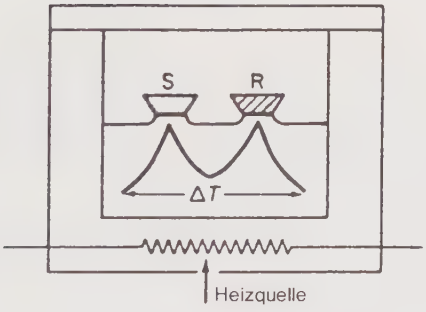
2.4 Röntgenbeugung

Röntgenstrahlung entsteht durch das Auftreffen eines hochbeschleunigten Elektronenstrahls auf Metalle. Die Elektronen werden durch eine auf etwa 2000°C erhitzte Wolframwendel erzeugt. Durch die Wahl des Anodenmetalls wird die Wellenlänge festgelegt, die angelegte Spannung bestimmt die Strahlungsintensität der Röntgenstrahlung. Für weiche Röntgenstrahlung, wie sie normalerweise bei der Strukturanalyse verwendet wird, werden Spannungen von etwa 20 bis 50 kV angewandt. Beim Auftreffen der Elektronen auf die Metallfläche der Anode entsteht mit einer Ausbeute von etwa 1 % die

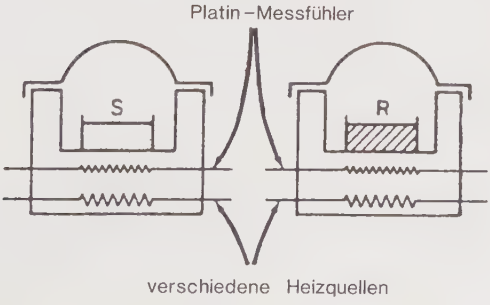
Abbildung 5 : Verschiedene Messprinzipien der Thermoanalyse
(nach Thermal Analysis Newsletter, 1970)



a) klassische DTA



b) „Boersma" DTA



c) DSC

Röntgenstrahlung. Der Rest geht in Wärme über. Aus diesem Grunde ist eine ständige Kühlung der Anode notwendig. Die Röntgenstrahlung verlässt die hochevakuierte Röhre durch ein etwa 300 µm dickes Beryllium-Fenster (Junginger und Führer, 1976; Schenk, 1979).

Bei einem typischen Röntgenexperiment trifft ein paralleler Röntgenstrahl auf Kristallpulver. Die Röntgenstrahlen werden an den Netzebenen (s. Abb. 6) unter einem Winkel θ abgelenkt und schwärzen danach entweder einen Film oder werden mit Hilfe eines Zählrohrs detektiert.

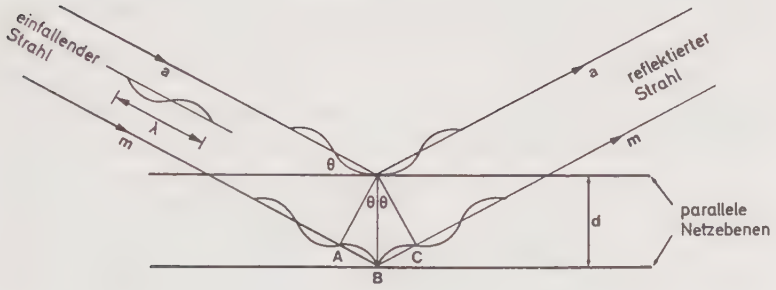
Die Kristallstruktur lässt sich mit Hilfe der Bragg'schen Gleichung ermitteln:

(Gl 1) $$\lambda \cdot n = 2 \cdot d \cdot \sin \theta$$

λ = Wellenlänge der Strahlung
n = ganze Zahl
d = Netzebenenabstand
θ = Einstrahlungswinkel

Die Anwendung der Bragg'schen Gleichung basiert auf der Vorstellung, dass Kristalle aus Ebenen aufgebaut sind, die gleichmässig mit Atomen oder Molekülen besetzt sind. Diese Ebenen sind in parallelen Abständen, den sogenannten Netzebenenabständen, angeordnet. Es kommt beim Auftreffen der Röntgenstrahlung zu einer Verstärkung, wenn der Wegunterschied, den der Teilstrahl zu der weiter entfernten Netzebene zurücklegen muss, ein ganzes Vielfaches (n) der Röntgenwellenlänge ausmacht (siehe Abb. 6 nach Jenkins und de Vries).

Abbildung 6: Beugungsprinzip der Röntgenstrahlen nach Bragg



Insgesamt gibt es vier verschiedene Messmethoden für Pulveraufnahmen bei der Röntgenbeugung:

a) das Zählrohrdiffraktometerverfahren,
b) das Debye-Scherrer-Verfahren,
c) die Messung nach Seemann-Bolin,
d) die Guinier-Methode.

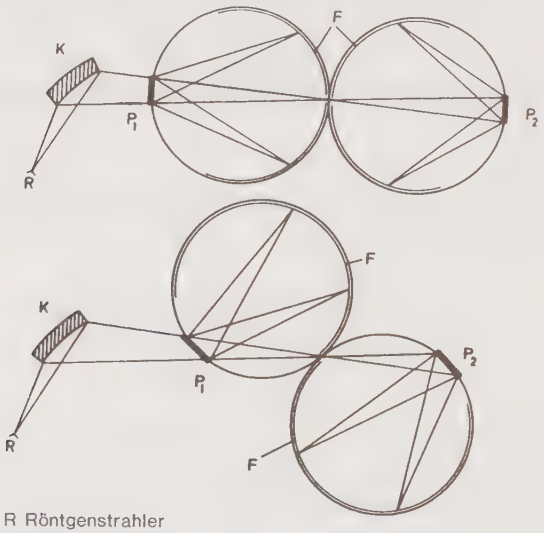
a) Beim Zählrohrdiffraktometerverfahren werden die an einem Kristallpulver gebeugten Röntgenstrahlen mit einem Zählrohr registriert. Die Probe befindet sich im Mittelpunkt des sogenannten Messkreises. Sie nimmt durch langsame konstante Bewegung während der Aufnahme verschiedene Winkel zum einfallenden Röntgenstrahl ein.

b) Bei der Messung mit einer Debye-Scherrer-Kamera befindet sich die Pulverprobe in einer drehbaren, dünnwandigen Glaskapillare inmitten der Kamera. An deren Wand liegt ein Filmstreifen. Auf dem Filmstreifen werden Teile der Beugungskegel registriert und nach der Entwicklung je nach Probe als mehr oder weniger scharf ausgebildete Streifen erkennbar.

c) Wird die Probe aus der Mitte an die dem eintretenden Röntgenstrahl entgegengesetzte Kamerawand gerückt, so wird nur im Rückstrahlbereich gemessen (Seemann-Bolin-Verfahren).

d) Eine Messung mit der Guinier-Kamera ist die genaueste der vier erwähnten. Die Probe wird exzentrisch angebracht. Dabei können zwei Proben gleichzeitig gemessen werden. Es wird die Rückstrahlung oder die Durchstrahlung oder beide gleichzeitig verwendet (siehe Abb. 7).

Abbildung 7: Arbeitsweise der Guinier-Kamera (Krischner, 1974)



R Röntgenstrahler
P_1 und P_2 Präparate
K Monchromator F Film

3. Bedeutung der Polymorphie für die Pharmazeutische Technologie und die Biopharmazie

Ein anschauliches Beispiel für die Bedeutung der Polymorphie in der Pharmazeutischen Technologie und Biopharmazie bietet das aus den Samen von Theobroma cacao Linné gewonnene Oleum Cacao. Um etwa 1750 empfahl der französische Apotheker Baumé die bereits 100 Jahre früher entdeckte Kakaobutter zur Zäpfchenbereitung. Als nachteilig erwiesen sich für die Bereitung der Suppositorien Schwierigkeiten, die auf die unterschiedlich stabilen Modifikationen der Kakaobutter

zurückzuführen sind. Bei Erwärmen über 36°C treten zunächst die instabilen Modifikationen auf, die sich erst nach Tagen wieder in die feste stabile β-Form umwandeln.

Bei einer durchgeschmolzenen Schokolade treten die selben Effekte auf.

Das wohl bekannteste Beispiel einer Arzneibuchsubstanz mit Polymorphiecharakter ist das Chloramphenicolpalmitat. Neben anderen Autoren haben Borka (1970 + 1971) und Kuhnert-Brandstätter (1973) das Antibioticum untersucht. Insgesamt wurden die Formen A, B, C, sowie ein amorpher Zustand identifiziert. Die Modifikation A hat lamellenartiges Aussehen, ist schwer löslich und gilt als die stabile Form. Modifikation B ist metastabil, besser löslich und erscheint in Sphärolithen oder feinen Nadeln. Nach Resorption aus Suspensionen ergibt laut Aguiar und Zelmer (1969) die Modifikation B etwa siebenfach erhöhte Blutspiegelwerte. Der Grund ist in der enzymatischen Hydrolyse zu suchen, die Form B wird durch die Esterasen leichter und schneller gespalten als die Form A.

Im allgemeinen kann ein Einfluss der Polymorphie, sowie verschiedener kristallographischer Formen auf folgende Prozesse und Eigenschaften in der Pharmazeutischen Technologie und Biopharmazie festgestellt werden:

- Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit
- Resorption und Bioverfügbarkeit
- Fliesseigenschaft eines Pulvers
- Hygroskopizität einer Substanz
- chemische Stabilität
- Tabletteneigenschaften, wie Härte, Abrieb, Bruchfestigkeit und Plastizität.

Im folgenden eine Auswahl von Arbeiten zu den genannten Einflüssen:

3.1 Löslichkeit und Lösegeschwindigkeit

Clements and Stanski (1971) zeigen, dass beim Phenobarbital die Modifikationen IV and III schneller in Lösung gehen als Modifikation II und XIII. Kuhnert-Brandstätter und Burger (1972) fanden beim Sulfathioharnstoff für zwei Modifikationen unterschiedliches Auflöseverhalten. Bei Digoxin- und Digitoxinmodifikationen wurden von Chiou und Kyle (1979) zum Teil um 100 % variierende Löslichkeitswerte gefunden.

3.2 Resorption und Bioverfügbarkeit

1974 nahm eine wissenschaftliche Expertengruppe der WHO in ihren Bericht über die Bioverfügbarkeit unter dem Stichwort Einflussfaktoren auf: "Viele chemische Substanzen existieren in verschiedenen polymorphen Formen oder kristallinen Erscheinungsformen und diese können sich auf die Auflöseraten verschieden auswirken." Abdel Hadi, Mezösi, Kedvessy und Morvay (1977) fanden heraus, dass sich bei Sulfadimidin zwei unterschiedliche Kristallformen in Bezug auf Löslichkeit nicht unterschieden, wohl aber bei der Lösungsgeschwindigkeit, bei der Diffusion durch künstliche Membranen und bei der Resorption bei Ratten.

3.3 Fliesseigenschaft von Pulvern

Dadurch dass die verschiedenen Kristallstrukturen sich oft in ihren äusseren Erscheinungsformen unterscheiden, bewirken sie durch ihren Habitus unterschiedliche Fliesseigenschaften. Nadelförmige Kristalle verhalten sich anders als Plättchen, Oktaeder oder Rhomboeder.

3.4 Hygroskopizität

Burger und seine Mitarbeiter (1985) haben eine Arbeit über den Einfluss der verschiedenen Kristallformen von Oxytetracyclinhydrochlorid auf die Stabilität von Kapseln veröffentlicht. Die Hauptursache der verschiedenen physikalischen Stabilität der Kapseln war

in einer unterschiedlichen Hygroskopizität der drei Modifikationen zu finden.

3.5 Chemische Stabilität

Haleblian und McCrone (1969) beschreiben in ihrem Übersichtsartikel zwei verschiedene Modifikationen eines Corticosteroids in wässriger Suspension. Eine davon war lichtempfindlich, was sich in einer deutlichen Gehaltsverminderung in der Lösung äusserte.

Die "Temperaturempfindlichkeit" mancher Modifikationen äussert sich besonders bei der Kakaobutter und dem Hartfett (Thoma und Serno, 1984). Die Nachhärtung von Suppositorien aus Adeps solidus hängt von der Umgebungstemperatur ab, die eine Umwandlung in die stabilere β_1-Modifikation verursacht.

3.6 Tabletteneigenschaften

Der Einfluss auf die Tabletteneigenschaften soll etwas genauer besprochen werden.

a) Einfluss auf das Tablettierverhalten

Schon 1958 haben Seth und Münzel den Einfluss verschiedener Kristallsysteme auf das Tablettieren beschrieben. Sie zitieren ausserdem Kregiel, der in seiner Doktorarbeit an der Universität von Maryland (1951) beobachtete, dass kubische Kristalle leichter zu tablettieren sind als monokline.

Auch Hüttenrauch (1983) hält die Polymorphie für die Untersuchung über die Bildungsmechanismen der Tabletten für wichtig. Die Gründe sind in der unterschiedlichen Packungsdichte, Gitterenergie und Bindungsenergie der chemisch identischen Substanzen zu suchen.

Michilis (1948) untersuchte das plastische Verhalten von organischen Substanzen. Er fand heraus, dass sich die Polymorphie direkt auf das Fliessverhalten und das plastische Verhalten beim Tablettieren auswirkt. Summers et al. (1976), Burger (1976 a + 1977) und Kala et al. (1981) beschrieben neben anderen Autoren ebenfalls den Zusammenhang zwischen Plastizität und Polymorphie.

b) Einfluss auf die Tablettenfestigkeit

Laut Hüttenrauch (1983) beeinflusst die Festigkeit des Kristallgitters die Aktivierbarkeit und Kompaktierbarkeit einer Substanz. Ändert sich also die Dichte und damit die Festigkeit einer Substanz für die verschiedenen Modifikationen, so variiert auch ihre Tablettenfestigkeit.

Burger und Mitarbeiter (1976 a + b) fanden heraus, das bei Chlorpropamid die Festigkeit mehr durch die Modifikation beeinflusst wird als durch Variation des Pressdruckes und der Korngrösse. Am Beispiel von Meprobamat erkannten sie (1981) ebenfalls einen Einfluss des Kristall-Habitus und der verschiedenen Modifikationen auf die Bruchfestigkeit. Beim klassischen polymorphen Arzneistoff Sulfathiazol fanden Ramberger et al. (1983), dass man bei der Untersuchung der Bruchfestigkeiten unbedingt alle Versuchsparameter mitberücksichtigen muss.

Äussere Verpressparameter, wie Druck, relative Feuchte etc., und Pulvergrössen, wie z.B. Korngrösse, können zum Teil Effekte verdecken oder zu falschen Interpretationen führen.

In verschiedenen weiteren Arbeiten werden je nach Modifikation deutlich unterschiedliche Bruchfestigkeitswerte gefunden. (Fell und Newton, 1970a; Conte et al., 1974; Summers et al., 1977; Hollenbach et al., 1980 a + b).

c) Modifikationsumwandlung beim Verpressen

Als einer der ersten sprach Führer (1966) in einer Abhandlung über die physikalischen und kristallographischen Vorgänge beim Tablettieren die Möglichkeit einer Modifikationsänderung beim Pressvorgang an. In Untersuchungen zur physikalischen Stabilität bzw. Instabilität werden Modifikationsänderungen infolge Verpressen oder Vermahlen, Suspendieren, oder Erwärmen als Ursachen zitiert (Thoma und Serno, 1984). Junginger (1976) fand bei Sulfanilamid sowohl beim klassischen Tablettenpressen als auch beim Komprimieren mittels einer hydraulischen Presse eine Umwandlung von Form I in Modifikation II (Hochdruckform). Bei Phenylbutazon wurden von Ibrahim, Pisano und Bruno (1977) ebenfalls kristallographische Phasenübergänge registriert. Kala et al. (1981) konnten dagegen bei Sulfathiazol weder eine Umwandlung der Modifikation I, noch der Modifikation II entdecken.

Um die Tablettiereffekte zu verstärken, wählten einige Autoren das Vermahlen der Substanzen als Modell für die Kompression. Chan und Doelker (1985) untersuchten 32 verschiedene Arzneistoffe auf Modifikationsumwandlungen. Elf Substanzen änderten beim Verreiben ihre Modifikation. Die Umwandlung wurde mit DSC überprüft.

3.7 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann man sagen, dass auf dem Gebiet der Polymorphie und seiner Auswirkung auf technologischer und biopharmazeutischer Ebene viel gearbeitet wird.

Verschiedene Faktoren wie Löslichkeit, Lösegeschwindigkeit, Resorption, Bioverfügbarkeit, Fliesseigenschaft von Pulvern, Hygroskopizität, chemische Stabilität und Tabletteneigenschaften - um nur die wichtigsten zu nennen - werden zum Teil signifikant durch polymorphe Kristallformen beeinflusst.

Besonders bei der Untersuchung des Einflusses der verschiedenen kristallographischen Modifikationen auf die Tabletteneigenschaften muss man beachten, dass äussere Bedingungen wie Feuchte, Pressdruck,

Partikelgrösse, Dicke der Tabletten manchmal einen falschen Eindruck hinterlassen können. Es wäre sinnvoll, die rein durch die Polymorphie bewirkten Einflüsse an einem Modell zu überprüfen.

KAPITEL II : UNTERSUCHUNG DER TABLETTENFESTIGKEIT

1. Allgemeiner Teil

Im Rahmen von Festigkeitsmessungen sind eine Reihe von physikalischen Tests gebräuchlich. Die üblichen Verfahren stellen die Messung der Druck-, Zug- und Biegefestigkeit, der Falltests und die Messung des Abriebs dar. Bevor auf die Messmethoden, die verschiedenen Verfahren und Berechnungen im Detail eingegangen wird, soll zuerst Grundlegendes zum Bruchverhalten diskutiert werden.

1.1 Bruchverhalten

Bevor man das Bruchverhalten beschreibt, sollte man den "Bruch" definieren. Spricht man vom "Bruch", so ist nach Andrews (1968) das Schaffen neuer Oberflächen in einem Körper gemeint. Diese relativ einfache Definition lässt sich leicht für verschiedene Systeme, von flüssig bis fest, anwenden.

Wenn man nun die äusseren Bedingungen, bei denen Bruchvorgänge ablaufen, spezifiziert, so findet man verschiedene Brucharten. Dieser Begriff ist möglicherweise etwas verwirrend, denn er kann sowohl für eine Bruchart verwendet werden, die von den äusseren Bedingungen, wie Belastungsart und Umgebung, beeinflusst wird, als auch zur Beschreibung von stoffspezifischem Bruchverhalten. Andrews definiert in seinem Werk sechs verschiedene Brucharten, die auf äusseren Bedingungen beruhen:

1. Spannungsbruch ("tensile fracture")
2. Bruch durch Fortschreiten von Rissen ("crack propagation")
3. Ermüdung ("fatigue")
4. Kriechbruch ("creep fracture")
5. Abrieb oder Verschleiss ("wear or abrasion")
6. Korrosionsbruch ("environmental or corrosion stress cracking").

zu 1. Beim "Spannungsbruch" führt eine direkte mechanische Belastung zum Bruch. Die Kraftanwendung kann als Biegung, Druck oder Zug erfolgen.

zu 2. Bei der Bruchart durch "Fortschreiten von Rissen" erfolgt eine kontrollierte Kraftzunahme unter der Beobachtung der Rissbildung. Bei schnellem Bruchvorgang wird es schwer, zwischen 1. und 2. zu unterscheiden.

zu 3. Wird eine Substanz/eine Probe mehrmals einer Belastung ausgesetzt, kann sie durch "Ermüden" schon vor der eigentlichen Maximalkraft zerbrechen.

zu 4. Der "Kriechbruch", der manchmal auch als "statische Ermüdung" bezeichnet wird, beschreibt einen Vorgang, bei dem einige Zeit nach der Belastung ein Bruch stattfindet. Dabei bleibt eine konstante Spannung im Material bestehen.

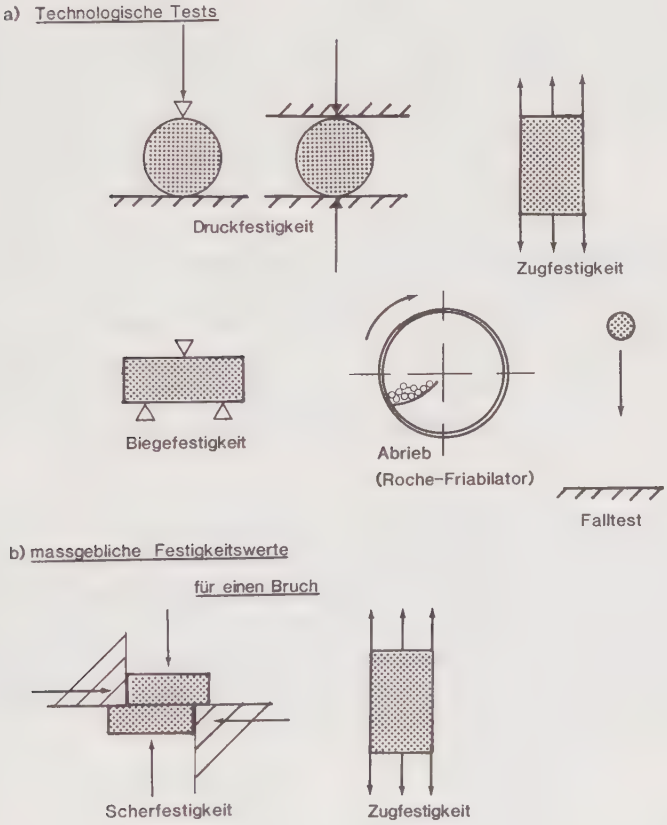
zu 5. "Abrieb oder Abnützung" erscheint im ersten Moment nicht als Bruchvorgang. Bedenkt man aber, dass kleine Teilchen entstehen und sich dadurch die Oberfläche vergrössert, ist die Definition für einen Bruch erfüllt.

zu 6. Metalle, Glas und Polymere können, wenn sie Säuren oder "Korrosion" ausgesetzt sind, leicht in verschiedene Teile zerbrechen.

In der Pharmazie ist bei der Prüfung der Festigkeit von Tabletten die Bruchart nach 1., also ein Spannungsbruch durch direkte mechanische Belastung bis zum Bruch gegeben. In Abbildung 8 sind die in der Pharmazeutischen Technologie üblichen Testverfahren dargestellt. Für den Eintritt eines Bruches innerhalb des beanspruchten Materials sind dabei nach Rumpf (1972) im wesentlichen zwei Festigkeitswerte massgeblich beteiligt (siehe Abbildung 8):

- die Zugfestigkeit und
- die Scherfestigkeit.

Abbildung 8 : Darstellung technologischer Tests und massgeblicher Festigkeitswerte beim Bruch nach Rumpf



Von einem "idealen spröden Bruch" wird gesprochen, wenn keine plastischen Verformungen beteiligt sind, so dass die gesamte Energie zur Trennung verbraucht wird. Wenn dieses energetische Bruchkriterium erfüllt ist, breitet sich der Sprödbruch oder Trennbruch senkrecht zur grössten Zugspannung aus (Schönert, 1975). Verläuft der Bruch dagegen parallel zur grössten Schub- oder Zugspannung, so spricht man vom Schub- oder Gleitbruch; dabei ist eine zusätzliche Energiezufuhr von aussen notwendig.

1.2 Handelsübliche Geräte und Untersuchungen zur Festigkeitsbestimmung

a) Geschichtliche Entwicklung

Zu den besonders einfachen und seit langer Zeit gängigen Untersuchungen zählt die "Dreifingerprobe". Das Zerbrechen einer Tablette zwischen Zeige-, Mittelfinger und Daumen gibt schnelle Hinweise auf die Qualität einer Tablette. Diese Methode eignet sich natürlich nur zu einer groben Orientierung der Festigkeit einer Tablette.

Zur Bestimmung der Fallhärte werden die Tabletten aus einer Höhe von 1 bis 1,5 m flach auf eine Holzunterlage fallen gelassen und müssen unversehrt bleiben. Diese Prüfung ist recht ungenau, wurde jedoch in einigen Arzneibüchern als Tablettenprüfmethode übernommen: Jug. II, Ned. 6, Ross.9 (Pharmacopoea Jugoslavica, Editio secunda 1951; Nederlandse Pharmacopee Zesde Uitgave 1958; Pharmacopoea Rossica 1961, Editio nona).

Die erste genauere Untersuchung über die Festigkeit wurde wahrscheinlich von Spengler und Kälin (1945) durchgeführt. Sie entwickelten ein Prüfgerät mit Laufgewichten zur Prüfung der Druckfestigkeit. Dieser Versuch ist auch unter dem Namen "Brasilianischer Test" bekannt. Für die Beurteilung der Tablettenfestigkeit (b) bei Kraftanwendung stellten sie eine Beziehung zwischen Steghöhe (h), Durchmesser (d) und der Zerstörkraft (K) auf:

(Gl. 2)
$$b = \frac{K}{d \cdot h}$$

Bei der Untersuchung der Biegefestigkeit benutzten sie einen Metalltrichter, auf den die Tablette gelegt und dann mit einer abgeflachten Kugelspitze zerbrochen wurde.

Münzel und Kaegi (1957) griffen diese Arbeit wieder auf und untersuchten die Tablettenfestigkeit mit Hilfe des Dynstat-Gerätes. Dieses Gerät dient in der Materialprüfung zur Bestimmung von Festigkeit und

Schlagzähigkeit kleiner Proben (Repp, 1964; DIN-Normen, 1977). Die Autoren fanden heraus, dass die Geschwindigkeit des Kraftanstiegs keinen Einfluss auf die ermittelte Biegefestigkeit besitzen soll. Andere Autoren fanden jedoch Gegenteiliges; die Testmethoden waren allerdings unterschiedlich. So berichteten zum Beispiel Chalabala und Maly (1961) von deutlich differierenden Werten bei ihren Zugfestigkeitsuntersuchungen mit unterschiedlich schneller Kraftzunahme.

b) Druckfestigkeit

Shotton und Ganderton konstruierten 1960 einen Apparat zur Messung der Druckfestigkeit von Tabletten. Bei ihren Versuchen (Shotton und Ganderton 1960 a + b, 1961) fanden sie eine Abhängigkeit der Druckkräfte von

- der Presskraft
- der Korngrössenverteilung
- den zwischenpartikulären Bindungen und
- der Porosität.

Mit Fell und Newton (1970) gewann die Auswertung der Druckfestigkeitsversuche ihre heute noch gültige Form. Die Autoren zerbrachen Laktosetabletten zwischen zwei planparallelen Platten mit der konstanten Geschwindigkeit von 0,1 cm/min. Die radiale Bruchfestigkeit konnten sie mit Hilfe der Gleichung nach Timoshenko (1951) berechnen:

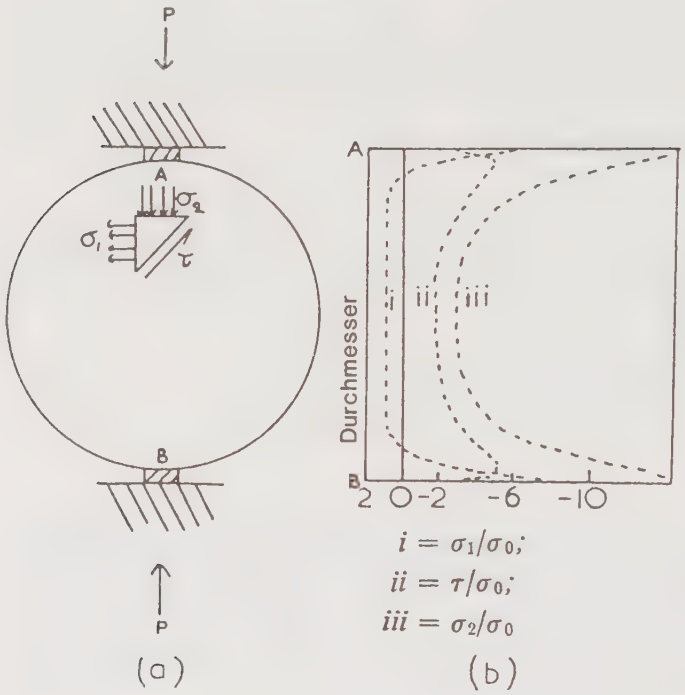
(Gl. 3)

$$\sigma_D = \frac{2 \cdot K}{\pi \cdot d \cdot h}$$

σ_D = Druckfestigkeit
K = Bruchkraft
d = Durchmesser der Tablette
h = Steghöhe

Bei der Druckanwendung wird die in Abbildung 9 dargestellte Spannungsverteilung erreicht. Die Berechnungen erfolgen nach dem Prinzip der Elastizitätstheorie (Peltier, 1954).

Abbildung 9 : Spannungsverteilung entlang des Durchmessers eines Zylinders (nach Fell und Newton, 1970b) zwischen 2 Platten mit 1/10 des Durchmessers des Zylinderdurchmessers



σ_1 = Zugspannung

σ_2 = Kompressionsspannung

τ = Scherspannung

σ_0 = maximale Zugspannung

A + B = Druckebenen

P = Krafteinwirkung

(a) Drucksystem

(b) relative Verhältnisse der Spannungen (Zug-, Kompressions- und Scherspannung) im Vergleich zur maximalen Zugspannung entlang des Durchmessers

Zusätzlich zu der Zugspannung treten entlang des Durchmessers Kompressions- und Scherkräfte auf. Da der Bruch durch Zugspannung erfolgen soll, um durch die Berechnung der maximalen Zugspannung die diametrale Bruchfestigkeit zu erhalten, müssen die Scher- und Kompressionsspannungen so gering wie möglich gehalten werden. Rudnick und seine Mitarbeiter (1963) beobachten drei verschiedene Bruchweisen:

- Kompressions- und/oder Scherbruch : unregelmässige Bruchsplitter
- normaler Zugspannungsbruch : 2 Bruchstücke
- Variante des normalen Zugbruchs : 4 Bruchstücke.

Aus der Veröffentlichung von Fell und Mitarbeitern (1970b) wird deutlich, dass die Ermittlung der Bruchfestigkeit zu einem grossen Teil von den Versuchsbedingungen abhängt. Um Vergleiche zwischen den verschiedenen Messreihen herstellen zu können, müssen die Variablen beim Test konstant gehalten werden.

Kritikpunkt: Beim Druckversuch können sich ungleichmässige Kontaktflächen zwischen Gerätebacken und Tablette bilden. Dieser Effekt wird bei weichen Tabletten durch deutliches Abplatten der Kontaktfläche bei der Kraftanwendung verstärkt und resultiert in einer ungleichmässigen Verteilung der Scherkräfte entlang des Tablettendurchmessers (Gupte, 1977). Als Ergebnis erhält man hohe Standardabweichungen der Messwerte, im extremen Fall sogar verfälschte Druckfestigkeitswerte. Eine möglichst geringe Kontaktfläche (z.B. in Form einer Schneide) kann dieses Problem verbessern.

Zusätzlich beeinflussen geringe Schwankungen bei Pressdruck, Dicke und Gewicht der Tabletten die Bruchwerte und erhöhen die Standardabweichung ganz erheblich (Kennerley et al., 1979 a + b). Rudnick und Mitarbeiter (1963) fügen den oben genannten Einflussgrössen noch Umweltbedingungen, Partikelgrösse, Oberflächenbeschaffenheit und Art der Kraftzunahme hinzu. Der Prüfer und die verwendete Prüfgeschwindigkeit setzen zudem die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse stark herab (Ritschel et al., 1969; Goodhart et al., 1973).

Geräte :

Die meisten handelsüblichen Geräte zur Prüfung der Tablettenfestigkeit verwenden den Druckversuch. Im Prinzip gibt es drei verschiedene Gerätetypen, bei denen der Druck in kg oder Strong-Cobb-Einheiten gemessen wird. Die Kraftanwendung erfolgt:

- mittels verschiebbarer Gewichte : Erweka-Tester
- durch Federdruck : Stokes-Monsanto-Gerät
- durch Luftdruck : Strong-Cobb-Testgerät
- durch elektromotorischen Antrieb : Heberlein-Bruchtester oder Schleuniger-Testgerät
- durch Zangenprinzip : Pfizer-Gerät

Insgesamt sind die mit den auf dem Markt befindlichen Geräten erzielten Messwerte nur schwer zu vergleichen. Es müsste eine aufwendige Eichung durchgeführt werden (Eggert und Tauscher, 1975).

c) Biegefestigkeit

Seit den ersten Versuchen von Spengler und Kaelin (1945) sowie Münzel und Kaegi (1957), die Tabletten durch Biegung zu zerbrechen, verging einige Zeit, bis diese Idee wieder aufgenommen wurde. Eigentlich ist dies erstaunlich, denn in der Materialkunde werden schon lange Biegeversuche zur genauen Ermittlung von Stoffbeschaffenheiten verwendet (Repp, 1964). Die Versuchsbedingungen und - geräte sind für Werkstoffe wie Metalle, Holz, Natursteine normiert und genauestens beschrieben (DIN-Normen, 1942, 1965 und 1977).

Endicott und seine Mitarbeiter (1961) benützten einen Strong-Cobb-Tester mit speziellem Einbau für Biegeversuche. Delonca et al. (1967) rüsteten ein Erweka-Gerät für den Biegetest um. Wie die Versuche von Delonca zeigen, liefern die Messung der axialen Bruchfestigkeit zwar kleinere, aber auch exaktere Werte. David und Augsburger (1974) veränderten einen Heberlein-Tester unter Einbau einer keilförmigen Auflage und eines Dorns, um Biegeversuche durchführen zu können. Ihre Anordnung stützt sich auf das Hook'sche Gesetz; die Spannungen sind proportional zu den Dehnungen. Vorausgesetzt werden isotrope

Tabletten, sowie ein gleiches Elastizitätsmodul für Druck und Zug. Die Biegefestigkeit ermittelten sie nach folgender Gleichung:

(Gl. 4)

$$\sigma_B = \frac{3 \cdot K \cdot Stw}{4\,d \cdot h^2}$$

σ_B = Biegefestigkeit
K = Kraft
Stw = Stützweite
d = Tablettendurchmesser
h = Steghöhe

Die Autoren verglichen die Ergebnisse des Biegetests mit denen des Druckversuchs. Bei ihren Versuchen variierten die Biegefestigkeiten stärker, es konnten jedoch Tabletten, die für einen Druckversuch zu fest waren, mit einer Biegeprüfung noch untersucht werden.

Müller, Steffens und List (1976) veröffentlichten die Beschreibung eines Bruchfestigkeitsgerätes, das sowohl für den Biege- als auch für den Druckversuch anwendbar ist. Dies erscheint als äusserst praktisch. Durch einen einfachen Umbau des Biegeprüfgerätes können Tabletten auch radial belastet werden, sogar die Druckfestigkeit von Suppositorien kann bestimmt werden. Anhand der mechanischen Biegung gerader Balken beschreiben sie das Verhalten der Tabletten und stellen folgende Formel auf:

(Gl. 5)

$$\sigma_B = \frac{3 \cdot K \cdot Stw}{2\,d \cdot h^2}$$

σ_B = Biegefestigkeit
K = Bruchkraft
Stw = Stützweite
d = Tablettendurchmesser
h = Steghöhe

Wählt man die Stützweite mit 2/3 des Tablettendurchmessers, so vereinfacht sich die Formel zu:

(Gl. 6)

$$\sigma_B = \frac{K}{h^2}$$

Die Autoren überprüften diese zwei Formeln für runde und bikonvexe Tabletten. Näherungsweise gelten sie für beide Fälle. Genauere Berechnungen unter einer Einbeziehung des Tablettenwölbungsradius findet man bei Gupte (1977).

Ritter und Sucker (1980b) stellten eine Modifikation des Schleuniger-Testers zur Untersuchung der Biegefestigkeit vor. Sie berechnen sie nach derselben Gleichung wie List mit Hilfe der maximalen Bruchkraft.

Die bisher angeführten Biegefestigkeitstestgeräte beruhen alle auf einem Messprinzip der Biegung zwischen drei Kraftangriffspunkten. Church und Kennerley (1982) veröffentlichten ein "Vier-Punkte-Biege"-Gerät, das eine einheitliche Zugfestigkeit garantieren soll.

Geräte :

Auf dem Markt erhältliche Geräte:

- Bruchfestigkeitsmesser nach Köhler (Dynamometer-Kraft-Anzeige)
- Biegefestigkeitsprüfgeräte für verschiedene Materialien von Netzsch (Waagenprinzip)
- Strong-Cobb-Testgerät (Luftdruck)
- Tevopharm-Biegetester (pneumatisches Druckmanometer)

d) Zugfestigkeit

Nyström und seine Mitarbeiter (1979) klebten Tabletten mit Cyanolit zwischen zwei genau zentrierte Platten und bestimmten die maximale Bruchkraft infolge von Zuganwendung. Die Berechnung der Zugfestigkeit erfolgte nach der Gleichung:

(Gl. 7)

$$\sigma_Z = \frac{4 \cdot K}{\pi \cdot d^2}$$

σ_Z = Zugestigkeit
K = maximale Bruchkraft
d = Tablettendurchmesser

Anhand der experimentell ermittelten Ergebnisse ihrer Tabletten verglichen sie die radiale und axiale Bruchfestigkeit. Für niedere

Pressdrucke erhielten sie für die Zug- und Druckfestigkeit etwa gleiche Werte. Bei höherem Druck (200 MPa) sind die axialen Bruchfestigkeiten weit niederer. Um Aussagen über die Tablettierbarkeit von Substanzen machen zu können, führten sie die Isotropie ein, eine Grösse, die aus der Division der axialen durch die radiale Bruchfestigkeit errechnet wird.

Dieser Isotropiewert kann zur Abschätzung der Deckeltendenz* eines Arzneistoffes dienen. Er soll möglichst nahe bei 1 bleiben, d.h. die Zugfestigkeit sollte nicht um ein Vielfaches kleiner sein als die Druckfestigkeit.

Jarosz und Parrott (1982 a + b) bestimmten die Tablettenfestigkeit durch gleichzeitige Messung von Zug- und Druckfestigkeit und Härte. Genauere Aussagen zur Deckeltendenz der Tabletten erhält man ihrer Meinung nach durch die Berechnung der verschiedenen Festigkeiten und nicht durch Härtemessungen.

Geräte :

Die verschiedenen auf dem Markt befindlichen Messgeräte zur Untersuchung der Zugfestigkeit ähneln alle dem Typ des Instron-Zugfestigkeitsmessgerätes.

e) Härte

Spengler und Kaelin (1945) waren die ersten, welche die Oberflächenhärte von Tabletten bestimmten. Seth und Münzel führten 1960 die Untersuchung mit einem Mikrohärteprüfer ein. Gemessen wird die Widerstandskraft der Tablettenoberfläche gegen das Eindringen spitzer oder kugelförmiger Dorne. Da die Härte an verschiedenen Stellen einer Tablette gemessen wird, können in Abhängigkeit von der Textur der Tablette sehr unterschiedliche Werte gefunden werden. Ridgway und seine Mitarbeiter (1969 a + b, 1970, 1972) messen die

---

* "Deckeltendenz" beschreibt ein Ablösen des oberen Teils der Tablette ("Deckel") beim Tablettiervorgang.

Brinell-Härte der Tabletten, um über die Oberflächenhärte Aussagen zur Tablettenfestigkeit machen zu können. Aulton et al. (1974 und 1981) und Leuenberger (1982) bestimmen neben anderen Parametern zur Festigkeit ebenfalls die Tablettenhärte.

Einige Härtemessmethoden :

- Rockwell Härte (Stahlkugel oder -spitze)
- Brinell-Härte (Kugeln)
- Vickers-Härte (Diamantspitze)
- Shore-Härte

f) Steifheit

Als weitere Variante zur Bestimmung der Tablettenfestigkeit wird von Rees und Rue (1978) die Berechnung der Brucharbeit, auch Steifheit genannt, vorgeschlagen. Sie errechnen sie aus dem Integral unter der Bruchkurve. Der Bruch wird als Drucktest durchgeführt. Damit soll eine bessere Bewertung des Bruchvorgangs gewährleistet sein.

g) Bestimmung von Deformationsvorgängen beim Bruchversuch

Moschos und Rees (1985 + 1986) haben anhand des Kurvenverlaufs beim Bruchversuch Werte berechnet, die Aussagen über die Deformationsvorgänge beim Bruchvorgang zulassen. Sie berechnen das Verhältnis der Fläche des tatsächlichen Kraft-Weg-Verlaufs beim Bruch zu der Fläche eines theoretischen, linearen Kraft-Weg-Anstiegs. Dadurch können die getesteten Substanzen nach dem Grade ihrer Deformation beim Bruchvorgang eingeordnet werden.

h) Abrieb

Die Rollfestigkeit wird als Abrieb bestimmt. Die Tabletten werden zumeist im Roche-Friabilisator eine bestimmte Zeit "geprüft" und dann wird der Verlust an Tablettensubstanz bestimmt.

i) Schlussfolgerungen

Um möglichst genaue Aussagen über die Tablettenfestigkeit zu erhalten, ist es sinnvoll, verschiedene Verfahren zur Prüfung der Tabletteneigenschaften heranzuziehen (Spengel und Kaelin, 1945; Münzel und Kägi, 1957; Müller et al., 1976; Gupte, 1977; Nyström et al., 1979; Ritter und Sucker, 1980b), da die Belastungen bei der Verarbeitung zu Dragees, der Transport und die Verpackung hohe Festigkeiten bei verschiedensten Belastungen fordern. Zu den festigkeitsbestimmenden Faktoren zählen: vor allem der Pressdruck (Shotton und Ganderton, 1960a; Graf et al., 1985), die Tablettiergeschwindigkeit und die Feuchte (Rees und Hersey, 1972; Schepky, 1974; Sartor, 1979) sowie selbstverständlich die Steghöhe, aber auch die Tablettengeometrie (Jacob und Hüttenrauch, 1982) oder eine unterschiedliche Lagerzeit (Bhatia und Lordi, 1979). Summers, Enever und Carless (1976), sowie Hüttenrauch (1976) sprechen sich neben vielen anderen Autoren (Michilis, 1948; Fell, 1970a; Conte et al., 1974; Burger, 1976 a + b; Hollenbach et al., 1980b; Ramberger et al., 1983) für einen Einfluss der Modifikation auf die Tabletteneigenschaften aus. Ramberger et al. (1983) mahnen zur Vorsicht, da ihrer Meinung nach sehr schwer abzuschätzen ist, ob ein signifikanter Unterschied der Festigkeiten modifikationsspezifisch ist oder weitere Parameter wie Partikelgrösse, Feuchte, Pressdruck etc. dafür verantwortlich sind.

Bei einem Vergleich der verschiedenen auf dem Markt befindlichen Bruchtester muss festgestellt werden, dass ausser den Tablettenfaktoren sogar innerhalb der gleichen Charge (Kennerley et al., 1979b) manchmal aus folgenden Gründen keine vergleichbaren Messungen möglich sind (Delonca et al., 1967; Müller et al., 1976; Gupte et al., 1977) :

- die Geräte sind nicht geeicht, beziehungsweise sie haben eigene Einheiten;
- der persönliche Einfluss des Prüfers wirkt sich aus;
- es werden verschiedene Messtechniken verwendet (Druck-, Zug-, Biegeversuch);
- die Kraft-, Wegzunahme ist unterschiedlich.

Bei Reihenuntersuchungen rechnet man oft mit relativen Standardabweichungen der axialen Bruchkräfte von 20 - 30 % und mehr. Alderborn und Nyström (1984) fanden in Versuchsreihen eine relative Abweichung der Druckkräfte, die zum Teil 40 % überschritt.

2. Bruchfestigkeitsbestimmung

2.1 Vorstellung eines selbst gebauten Bruchfestigkeitstesters

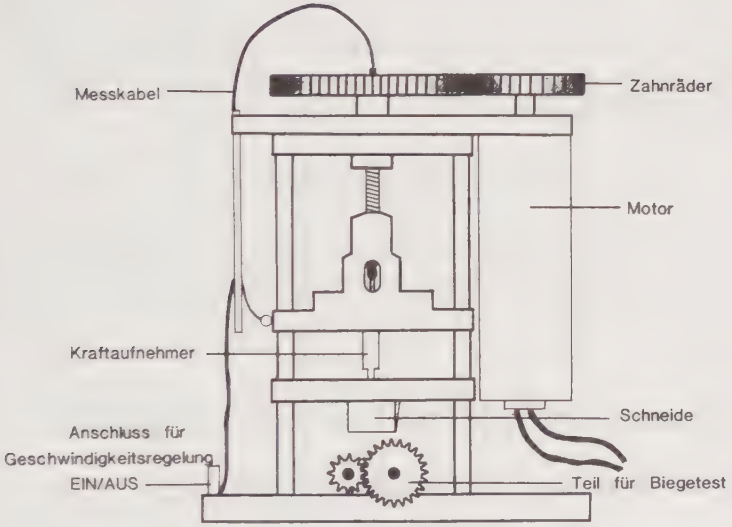
Wie im allgemeinen Teil beschrieben, existieren verschiedene Geräte, welche die Bruchfestigkeit von Tabletten messen; im Gegensatz zur Materialkunde besitzt die Pharmazeutische Technologie jedoch noch keine Normvorschriften oder ein Standardtestgerät, das vergleichende Untersuchungen möglich macht. Aus diesem Grunde entschlossen wir uns, ein eigenes Testgerät zu bauen, das reproduzierbare Messungen erlauben sollte.

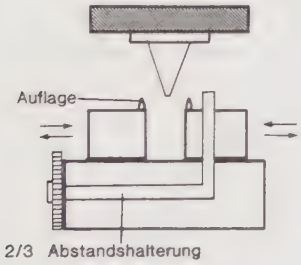
Welcher Testart (Zug-, Biege- oder Druckversuch) sollte nun der Vorzug gegeben werden? Wie berichtet, können beim Biegeversuch kleinere Kräfte mit höherer Genauigkeit gemessen werden. Daher soll das neue Gerät die Biegefestigkeit untersuchen und zum Vergleich auch für den Druckversuch schnell umgebaut werden können.

In Abbildung 10 wird der entwickelte Bruchfestigkeitstester vorgestellt.

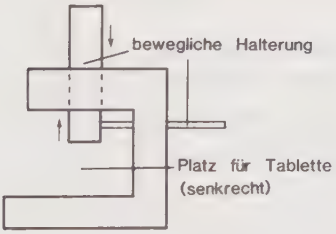
Der obere Teil des Gerätes besteht aus einer leicht abgeflachten Schneide, die über einen Motor (Faulhaber, Schönaich, 34 PG Planetengetriebe) mit konstanter Geschwindigkeit angetrieben wird. Diese kann über ein Potentiometer variiert werden. Über der Schneide ist ein Piezokristall-Kraftaufnehmer (Kistler Quarzkristall-Kraftaufnehmer Typ 9203, CH-Winterthur) eingebaut. Dieser nimmt die entstehende Belastungskraft auf. Das Signal wird kontinuierlich über einen Ladungsverstärker (Kistler, Typ 5007) in direkt in Newton ablesbare Werte transformiert.

Abbildung 10 : Bruchfestigkeitstester





a) Einbauteil für Biegetest



b) Einbauteil für Drucktest

An dieser Stelle möchte ich Herrn Sigloch, Mechanikermeister des Pharmazeutischen Instituts in Tübingen, für den Bau des Gerätes danken.

Im unteren Teil können zwei verschiedene Messysteme eingebaut werden:

i) ein Teil zur Bestimmung der Biegefestigkeit (s. Abb. 10a).

Dieser besteht aus einer Auflage aus zwei in gleicher Weise abgeplatteten Schneiden. Zur Vereinfachung der Gleichung zur Errechnung der Biegefestigkeit wurde, wie in 1.2 c) beschrieben, eine 2/3 Abstandsregelung angebracht.

ii) ein Teil zur Bestimmung der Druckfestigkeit (s. Abb. 10b).

Dieser besteht aus einem feststehenden Winkel mit einer beweglichen Halterung, in die die Tablette je nach Durchmesser bequem eingepasst werden kann.

2.2 Optimierung des Gerätes und Überprüfung der Reproduzierbarkeit

a) Vergleich zwischen Handbetrieb und Motorantrieb

Zur Prüfung, ob der Antrieb mit der Hand oder per Motor erfolgen sollte, wurden Elcema^{R}-Tabletten verwendet.

Die Herstellungsbedingungen waren folgende:

Ausgangssubstanz	:	Elcema^{R} G250 (Degussa, Frankfurt)
Tablettenmaschine	:	Korsch EK-0
Pressgeschwindigkeit	:	etwa 30 Stück/min
Stempelwerkzeuge	:	10 mm mit Bruchkerbe (0,3 mm)
Steghöhe	:	3,067 mm (s = 0,012 mm, n = 13)
Gewicht	:	342,6 mg (s = 2,8 mg, n = 10)
Stückzahl	:	333
Lagerung vor Test	:	2 Tage bei 35 % relativer Feuchte.

Zur Messung der Biegefestigkeit wurden die Elcema^{R}- Tabletten mit der Bruchkerbe nach oben auf die zwei Auflageschneiden gelegt. Anschliessend wurde die obere Schneide bis kurz vor dem Auftreffen auf die Tablette nach unten bewegt. Die Tablette wurde darauf per

Hand möglichst gleichmässig mit drei verschiedenen Geschwindigkeiten - 5 mm/min; 7,5 mm/min und 15 mm/min - bis zum Bruch belastet. Die Bruchkraft wurde mit einem Spitzenwertspeicher (Hottinger-Baldwin, Sp 3540A) registriert. Das Ergebnis ist in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2 : Biegefestigkeitswerte von Elcema^R - Tabletten, Bruch mittels dreier verschiedener Geschwindigkeiten per Hand (n = 50)

Geschwindigkeit (mm/min)	Biegefestigkeit (N/cm^2)	V.K. (%)
5,0	925	5,0
7,5	953	4,7
15,0	960	4,4

Es stellt sich heraus, dass bei jeweils 50 Testtabletten die Resultate mit einem Variationskoeffizienten von 4-5 % gut reproduzierbar sind.

Vergleicht man nun die Biegefestigkeiten bei den verschiedenen Geschwindigkeiten 5; 7,5 und 15 mm/min paarweise, so stellt man bei einer Untersuchung der Resultate des Handbetriebs mit einem t-Test fest, dass signifikante Unterschiede bestehen.

Vergleicht man 5 mm/min und 7,5 mm/min, so erhält man für die Bruchkräfte einen t-Wert von 3,086 bei einem Freiheitsgrad von 98. Der Tabellenwert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % beträgt für 98 Freiheitsgrade 1,988. Die Hypothese, dass die beiden Mittelwerte gleich sind, muss also verworfen werden. Gleiches gilt bei einem Student-Test für den Vergleich der Mittelwerte von 15 und 5 mm/min. Der berechnete t-Wert beträgt 4,022. Vergleicht man dagegen 15 und 7,5 mm/min, so findet man keine signifikanten Unterschiede (t-Wert: 0,844).

Daraus folgt, je schneller die Kraft zunimmt, desto geringer werden die Unterschiede der Biegefestigkeit und desto höher steigen die Biegefestigkeitswerte.

Da die Biegefestigkeit von der Antriebsgeschwindigkeit abhängt, wurde ein motorischer Antrieb angebracht, der für einen gleichmässigen, reproduzierbaren Vortrieb sorgt.

b) Einstellung der Signalrückstellzeit des Kraftaufnehmers/ Ladungsverstärkers

Bei einem Piezokristallkraftaufnehmer und seinem Ladungsverstärker besteht die Möglichkeit, die Signaldauer, welche durch eine Zeitkonstante charakterisiert ist, mit der das Messignal abklingt, zu variieren. Diese Rückstellzeit kann beim Kistler-Ladungsverstärker auf drei verschiedene Geschwindigkeiten (long-medium-short) je nach Versuchsbedingungen eingestellt werden. Die "short"-Einstellung ($t = 0{,}01 - 50$ s) war für unsere Versuche, die bei langsamer Vortriebsgeschwindigkeit einige Minuten dauerten, zu kurz; das Signal der maximalen Bruchkraft erschien überhaupt nicht oder nur verfälscht auf dem Voltmeter. Anhand von zwei Modellen wurde im weiteren die Testeinstellung "long" ($t > 1000$ s bis > 100000 s) und "medium" ($t = > 1$ s bis 5000 s) geprüft. Zur Aufzeichnung diente ein Perkin-Elmer Potentiometerschreiber.

1. Glasplättchen

Getestet wurde die Biegefestigkeit von 0,166 mm dünnen Glasplättchen der Grösse 18 x 18 mm, wie sie für die Mikroskopie verwendet werden.

Tabelle 3 : Biegekräfte von Glasplättchen bei verschiedenen Einstellungen des Gerätes

Rückstellzeit	Vortriebs-geschwindigkeit (mm/min)	max. Biegekraft (N)	V.K. (%)	n
long	37,5	7,3	8,3	5
medium	37,5	7,0	5,6	9
	4,0	5,3	16,0	11

Wie in Tabelle 3 dargestellt, zeigen die Bruchkräfte bei einer Vortriebsgeschwindigkeit von 37,5 mm/min für die "medium" Einstellung mit 7,0 N niederere Werte als für "long" (7,3 N). Der Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant (der berechnete t-Wert beträgt 0,823, gegenüber einem Tabellenwert von 2,179 bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit). Bei Vergleich von 4 und 37,5 mm/min findet man für die höhere Geschwindigkeit eine deutlich grössere Biegekraft (7,0 N im Vergleich zu 5,3 N). Die Erklärung dafür könnte im unterschiedlichen Bruchverhalten liegen: das Glasplättchen bog sich durch und brach infolge längerer Belastung und infolge von Anrissen bei einer niedrigeren Kraft (5,3 N). Da der Vorgang nicht jedesmal genau reproduzierbar war, resultierte ein relativ hoher Variationskoeffizient.

Am Beispiel der Glasplättchen zeigte sich also zwischen der "long" und "medium" Zeitkonstante der Rückstellzeit kein signifikanter Unterschied. Eine niedrigere Geschwindigkeit setzte allerdings die maximale Bruchkraft herab und erhöhte die Varianz.

2. Makkaroni

Nach den elastisch brechenden Glasplättchen wurde ein Beispiel für eine spröde Substanz gesucht. Einen glatten spröden Bruch, den man beliebig oft an möglichst gleichen Proben wiederholen kann, findet man bei im Handel erhältlichen Makkaroni. Diese wurden auf die Längen von 15 und 20 mm zugeschnitten. In Tabelle 4 sind die entsprechenden maximalen Biegekräfte im Vergleich zu der jeweiligen Einstellung des Gerätes dargestellt.

Tabelle 4 : Biegekräfte von Makkaroni bei verschiedenen Geräteeinstellungen und verschiedener Probenlänge

Rückstell-zeit	Vortriebsge-schwindigkeit (mm/min)	Probenlänge (mm)	Maximale Biegekraft (N)	V.K. (%)	n
medium	4,0	20	42,4	5,8	12
	37,5	20	43,8	9,8	10
medium	4,0	15	43,3	14,3	9
	37,5	15	40,7	12,9	11
long	4,0	15	43,0	18,6	5

Bei diesem Versuch gibt es laut Fischer-Test keine signifikanten Unterschiede der verschiedenen Messreihen (berechneter F-Wert: 0,5697; $F_{0,05}$: 2,606). Es macht also bei den verwendeten Geräteeinstellungen keinen Unterschied, bei welcher Antriebsgeschwindigkeit und mit welcher Zeitkonstante gearbeitet wird, die zum Bruch notwendigen Kräfte bleiben gleich. Deutlich wird an diesem Beispiel, dass eine gewisse Minimalgrösse nötig ist, um gut reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Bei 20 mm Länge sind die Variationskoeffizienten kleiner als bei 15 mm.

Um ganz sicher zu sein, dass der Messwert in seinem Maximum aufgezeichnet wird, wurde in den nachfolgenden Versuchen die Zeitkonstante "long" eingestellt.

c) Test verschiedener Schreiber zur Datenaufzeichnung

Für Teil c), d) und e) wurden Elcema^{R} - Tabletten derselben Charge verwendet. Die Herstellungsbedingungen waren folgende:

Substanz	:	Elcema ^{R} G250, (Degussa, Frankfurt)
Tablettenmaschine	:	Korsch EK-0
Pressgeschwindigkeit	:	34 Stück/min.
Stempel	:	12 mm, plan
Steghöhe	:	0,2151 cm, (V.K. = 0,72 %, n = 25)
Gewicht	:	0,3924 g, (V.K. = 0,75 %, n = 25)
Stückzahl	:	ca. 600
Presskraft	:	etwa 130 MPa
Lagerung	:	bei 35 % relativer Feuchtigkeit

Da der Bruch bei dem selbstgebauten Gerät bei schneller Einstellung innerhalb von Bruchteilen von Sekunden erfolgte, war ausser der Signalrückstellkonstante auch die Reaktionszeit des Schreibers zu beachten. Es wurden daher im folgenden Versuch ein Potentiometerschreiber (Perkin-Elmer) und ein UV-Schreiber (Bryan Southern Instruments 40000, GB - London) gleichzeitig an das Bruchfestigkeitsgerät angeschlossen und die Maximalwerte der Biegefestigkeit verglichen. Als Testtabletten wurden die oben beschriebenen Elcema^{R}-Tabletten verwendet. Um zusätzliche Informationen zu erhalten, wurde ausserdem die Vortriebsgeschwindigkeit variiert.

Die in der Tabelle 5 aufgeführten maximalen Bruchkräfte sind Mittelwerte von je 50 Tabletten, in Klammer ist der jeweilige Variationskoeffizient angegeben.

Tabelle 5 : Maximale Biegekräfte für Elcema^{R} - Tabletten bei verschiedener Geschwindigkeit, gemessen mit verschiedenen Schreibern

Vortriebs-geschwindigkeit (mm/min)	Maximale Biegekraft (N) Potentiometerschreiber (V.K.)	Maximale Biegekraft (N) UV-Schreiber (V.K.)
4,0	21,2 (4,7)	22,0 (4,6)
9,0	22,0 (5,3)	23,1 (5,2)
15,0	21,8 (5,9)	23,4 (5,6)
37,5	19,4 (7,7)	24,0 (5,9)

Bei den ansteigenden Geschwindigkeiten ist der UV-Schreiber mit seiner schnelleren Reaktionszeit dem Potentiometerschreiber offensichtlich überlegen. Die maximalen Kraftwerte sind beim UV-Gerät bei allen Versuchen höher. Dies tritt insbesondere bei der schnellsten Versuchseinstellung in Erscheinung. Aus diesem Grunde wurde der UV-Schreiber für alle weiteren Versuche eingesetzt.

d) Verschiedene Geschwindigkeitseinstellungen

Als Testtabletten dienten die unter c) beschriebenen Elcema^{R} G250 - Komprimate. Sie wurden vor dem Test eine Woche lang bei 35% relativer Feuchte gelagert; dies entsprach der Feuchtigkeit des Messraumes. Mittels eines Potentiometers wurde die Vortriebsgeschwindigkeit von 2,2 / 3 / 4 / 6 / 9 / 15 und 37,5 mm pro Minute eingestellt. Aus den auf dem UV-Papier sichtbaren Diagrammen wurden die maximalen Bruchkräfte mit einer Mikrometerschraube (Tesa, Schweiz; Genauigkeit von 0,02 mm) ausgemessen, Mittelwerte und Standardabweichungen ausgerechnet.

Die Werte sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 6 : Messung der maximalen Bruchkräfte von Elcema^{R} - Tabletten bei verschiedener Bruchgeschwindigkeit und unterschiedlicher Rückstellkonstante

Vortriebs-geschwindigkeit (mm/min)	Maximale Biegekraft (N) (V.K.)	n	Rückstellzeit
2,1	23,7 (1,7)	6	medium
2,1	23,9 (5,2)	5	long
2,2	21,7 (4,0)	30	long
3,0	23,3 (5,2)	25	long
4,0	23,6 (5,1)	22	long
4,0	22,0 (4,6)	50	medium
6,0	23,7 (5,9)	25	long
9,0	23,1 (5,2)	50	medium
15,0	23,4 (5,6)	50	medium
37,5	24,0 (5,8)	50	medium

Die relativen Standardabweichungen liegen insgesamt zwischen 1,5 und 6 %, die Versuchsergebnisse sind somit gut reproduzierbar. Wertet man nun die Serien paarweise mit einem t-Test aus, so kann man feststellen, dass von den neun geprüften Messreihen zwei durch einen niedereren Wert auffallen. Der erste dieser Werte liegt bei 2,2 mm/min und der zweite bei 4 mm/min. Ein Student-Test zeigt einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte von 4 mm/min bei "long"- und "medium"- Einstellung; dasselbe Ergebnis erhält man bei einem Vergleich von 2,1 mm/min und 2,2 mm/min. Alle anderen Versuche scheinen nicht durch ein Verändern der Bruchgeschwindigkeit in ihren Ergebnissen beeinflusst zu werden. Die Ursachen für die beiden abweichenden Ergebnisse könnten in einer ungenauen Eichung von Voltmeter und UV-Schreiber liegen.

Obwohl im Messbereich von 2,1 bis 37,5 mm/min kein deutlicher Einfluss der Vortriebsgeschwindigkeit auf die Ergebnisse feststellbar

war, wurde bei vergleichenden Versuchen immer mit den jeweils angegebenen konstanten Bedingungen gearbeitet.

e) Einstellung verschiedener Stützweiten

Zur Optimierung des Bruchfestigkeitstesters in seiner Anwendung zum Biegeversuch wurde eine 2/3 Abstandsregelung angebracht. Diese Abstandshalterung erleichtert zum einen den Test - die Tablette braucht nach einer ersten Einstellung nur noch aufgelegt werden - und zum zweiten vereinfacht sich die Berechnung der Biegefestigkeit. Die Frage ist nun: Ändert sich die Biegefestigkeit bei Anwendung der vollständigen Gleichung 5, wenn die Stützweite variiert wird und kann die vereinfachte Gleichung 6 unter Einhaltung der definierten Bedingungen ohne weiteres eingesetzt werden?

Zur Überprüfung dienten dieselben Elcema^{R} - Tabletten, wie sie schon in Teil c) und d) verwendet wurden. Die Stützweiten der Auflagedornen wurden auf vier verschiedene Grössen eingestellt:

0,87 cm; 0,80 cm = 2/3 des Tablettendurchmessers; 0,70 cm und 0,55 cm.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7 : Biegetest der Elcema^{R} - Tabletten bei verschiedenen Stützweiten (n = 10)

Stützweite (cm)	Biegefestigkeit (N/cm^2)	V.K. (%)
0,87	326	9,7
0,80 (= 2/3 d)	310	3,5
0,70	306	3,7
0,55	318	4,3

Das Mittel aller Biegefestigkeitswerte stimmen gut mit dem Mittelwert von 310 N/cm^2 aus früheren Messungen überein.

Bei einem Fischer-Test mit doppelter Varianz wurde eine gute Übereinstimmung der verschiedenen Messreihen untereinander, aber nicht innerhalb jener gefunden. (F_1 = 9,78 bei $F_{0,05}$ = 2,84; F_2 = 0,992 bei $F_{0,05}$ = 1,70). Wahrscheinlich stört die hohe Standardabweichung bei 0,87 cm Stützweite die Signifikanz der Ergebnisse innerhalb der Versuchsreihen.

Danach wurden die jeweiligen Mittelwerte mit ihrer Standardabweichung jeweils über einen t-Test verglichen. Für alle sechs möglichen Kombinationen wurde eine signifikante Übereinstimmung gefunden.

Die vereinfachte Gleichung zur Berechnung der Biegefestigkeit wurde damit bestätigt. Die Stützweite kann bei Verwendung der vollständigen Formel variiert werden. Selbstverständlich ist sie durch den Tablettendurchmesser und Einhaltung eines Mindestabstandes zwischen den Dornen limitiert.

2.3 Schlussfolgerungen

Aus den beschriebenen Versuchen wurden für die nachfolgenden Experimente diese Schlussfolgerungen gezogen:

Der Antrieb erfolgt per Motor, um einen gleichmässigen Weg-Verlauf zu garantieren.
Der Piezokristallkraftaufnehmer-Ladungsverstärker wurde auf die Rückstellzeit "long" ($t > 1000$ s bis > 100000 s) eingestellt.
Als Schreiber wurde wegen der schnelleren Reaktionszeit ein UV-Oszillograph gewählt.
Bei Verändern der Antriebsgeschwindigkeit von minimal 2,1 bis maximal 37,5 mm/min wurde bei unseren Versuchen keine deutliche Veränderung der Bruchkräfte festgestellt, trotzdem wird bei den folgenden Versuchen die Antriebsgeschwindigkeit konstant auf 3 mm/min gehalten.
Die Reproduzierbarkeit der Resultate kann bei einer relativen Standardabweichung von etwa 2 - 6 % (für Elcema^R - Tabletten) als sehr zufriedenstellend bezeichnet werden.

Die Auswertegenauigkeit am Gerät könnte durch folgende Veränderungen noch erhöht werden:

- durch einen hydraulischen Antrieb oder Antrieb über Kugellager (um eine ruhigere Abwärtsbewegung zu erhalten)
- durch den Einbau eines Magnetmotors (ruhiger im Antrieb),
- mit Hilfe eines induktiven Weggebers (genaue Wegbestimmung, über Computerprogramme könnten dann genaue Energieberechnungen ausgeführt werden).

Ausserdem wäre es technisch möglich, das Gerät zur Bestimmung der Brinell-Härte umzurüsten.

3. Bruchcharakteristika am Beispiel von Kaliumbromid

Um Einflussfaktoren auf die Bruchfestigkeit eines Komprimates so weit wie möglich zu beschränken, wurde nach einem Modell gesucht.

3.1 Auswahl einer idealen Modellsubstanz

Nach Rumpf (1965) bietet die Einzelkornanalyse eine ideale Voraussetzung zur Untersuchung für Zerkleinerungs- und Bruchcharakteristika. Die Brucheigenschaften sowie die Beanspruchungsfaktoren durch das Gerät können direkt in Abhängigkeit von der Stoffart untersucht werden.

Unsere Modellsubstanz in Tablettenform sollte daher:
- aus einem "einzelnen, einheitlichen Teil" bestehen,
- isotrop sein, d.h. in allen Richtungen gleiche Eigenschaften zeigen,
- leicht herzustellen und
- reproduzierbar anzufertigen sein.

Nyström, Malmquist und Mazur (1978) wählten z.B. Kreide als isotrope Substanz und verpressten sie in einer Tablettenpresse.

Unsere Wahl fiel auf Kaliumbromid.

Kaliumbromid ist in der IR-Spektroskopie wegen seiner hohen Reinheit, seiner glasigen Beschaffenheit und selbstverständlich wegen seiner geringen IR-Absorption geschätzt. Verpresst man nun reines KBr-Pulver mit einer hydraulischen Presse (Perkin-Elmer Handpresse), so erhält man reproduzierbare, glasartige Presslinge, die entsprechend einer Theorie nach Führer (1966) im Idealfall aus einem Partikel bestehen. Kaliumbromid ist durch seine kubische Gitterstruktur isotrop und vereint somit sämtliche Voraussetzungen, um vergleichende Untersuchungen zur Druck- und Biegefestigkeit durchzuführen.

3.2 Herstellung der KBr-Presslinge

Substanz	:	KBr-Pulver zu Spektroskopiezwecken (Merck)
Presse	:	hydraulische Presse (Perkin-Elmer)
Entlüftung	:	1-2 Minuten bei Vakuum
Presskraft	:	100 kN
Presszeit	:	3 Minuten unter Vakuum
Durchmesser der Disks	:	13 mm
Höhe	:	wurde variiert
Lagerung	:	keine, die Presslinge wurden sofort dem Bruchversuch unterworfen.

3.3 Druck- und Biegeversuch der KBr-Presslinge bei verschiedener Masse

Nachdem die Höhe der unter Vakuum verpressten KBr-Scheiben gemessen wurde, wurden diese sofort einem Bruchtest unterworfen. Damit blieben die Presslinge klar; reproduzierbare Ergebnisse konnten erzielt werden (KBr ist hygroskopisch, nach kurzer Zeit trüben sich die verpressten Disks).

Die Höhe des Presslings wurde durch verschiedene Einwaagen variiert. Da die Bruchkräfte die Maximalwerte des Kraftaufnehmers erreichten, konnten beim Biegetest höchstens 700 mg und beim Druckversuch maximal

350 mg schwere Disks verwendet werden. Unter 200 mg waren die Presslinge zu dünn. Kleinere Anrisse, die bei allen Versuchen eine relativ hohe Streuung (V.K. etwa 10 % bis 20 %) bewirkten, machten einen Bruchtest unmöglich.

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse des Biege- und Druckversuchs zusammengestellt.

Tabelle 8 : Vergleich zwischen Druck- und Biegeversuch beim Kaliumbromid

Gewicht (mg)	Biegefestigkeit (N/cm^2)	V.K. (%)	n	Druckfestigkeit (N/cm^2)	V.K. (%)	n
200	816	20,9	10	749	14,2	10
250	894	24,3	15	856	13,9	11
300	870	24,2	11	756	14,9	10
350	847	24,7	15	832	13,2	14
375	830	20,8	16			
400	898	24,7	14			
500	763	19,0	11			
600	744	9,1	11			
700	812	21,9	14			

Die Biegefestigkeiten wurden nach Gleichung 5 bzw. 6 (siehe Teil 1.2 c), die Druckfestigkeiten nach Gleichung 3 (siehe Teil 1.2 b) berechnet.

Anhand eines Fischer-Tests mit doppelter Varianz wurde nachgewiesen, dass sowohl zwischen den Kolonnen als auch den Reihen der Messergebnisse kein signifikanter Unterschied besteht. Die Ergebnisse des Druck- und Biegeversuchs sind folglich gleichwertig.

Der isotrope Charakter des Kaliumbromids bedingt, dass die Bruchfestigkeit, die sowohl im Biege- als auch im Druckversuch bestimmt werden kann, bei konstanten Herstellungsbedingungen eine stoffspezifische Grösse ist.

Vergleicht man dieses Resultat mit den Ergebnissen von Ridgway und Aulton (1974), so ist festzustellen, dass ein genügend hoher Pressdruck und eine ausreichende Presszeit für ein Zusammenfliessen aller Partikel notwendig ist. Die Autoren fanden nämlich heraus, dass sich Teilchengrösse und Pressdruck auf die Zugfestigkeit der KBr-Disks auswirken, die Oberflächenhärte jedoch schon ab einem relativ niederen Pressdruck konstant bleibt. Schaut man die Resultate genauer an, so findet man für die optimal lichtdurchlässigen Disks die gleichen maximalen Festigkeiten wie in unseren Versuchen. Diese wurden bei hohem Druck und mit kleinen Partikeln hergestellt. Insgesamt verwendeten wir bei allen Experimenten einen höheren Druck und längere Presszeiten als Ridgway und Aulton, entsprechend unseren Ergebnissen scheint die Herstellung von einheitlichen Disks durch ein Zusammenfliessen aller Partikel ohne Lufteinschlüsse und grössere Unregelmässigkeiten gelungen zu sein.

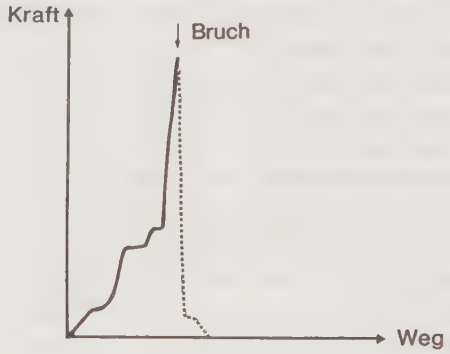
3.4 Bruchverhalten

Beim Bruch zeigt sich je nach Art des Versuchs eine unterschiedliche Rissbildung.

a) Biegeversuch

Bei der Biegeprüfung brechen die Scheiben linear durch. Die glasartigen Disks zerbrechen von unten nach oben. Der auf dem UV-Schreiber aufgezeichnete Bruchverlauf zeigt verschiedene "Stufen" (s. Abbildung 11).

Abbildung 11 : Bruchverlauf eines KBr-Presslings (700 mg) beim Biegeversuch



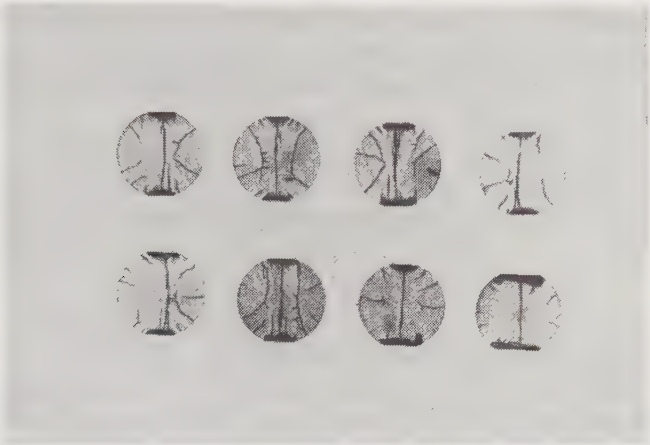
Rumpf und seine Mitarbeiter (1966) fanden beim Filmen des Druckversuchs von Glasscheiben Bruchlinien und -risse, die sie gemäss der Reihenfolge ihrer Entstehung als Primär- und Sekundärrisse bezeichneten. Der abgebildete, stufig verlaufende Bruch der KBr-Presslinge (s. Abbildung 11) deutet darauf hin, dass auch beim Biegeversuch Primär- und Sekundärrisse entstehen können. Je dicker der Pressling ist, desto mehr Stufen sind im Bruchdiagramm sichtbar.

b) Druckversuch

Einen interessanten Einblick in die Bruchlinienbildung liefern die Risse der KBr-Presslinge beim Druckversuch. Durch die glasige Beschaffenheit sind die Risse und Bruchlinien gut sichtbar (siehe Abbildung 12).

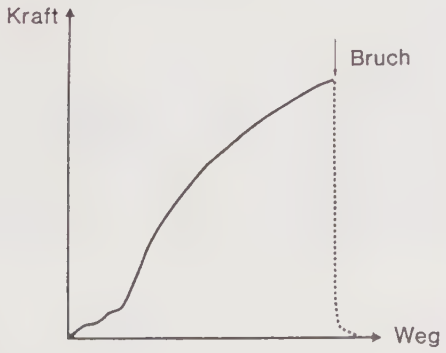
Auf dem Photo sind deutlich die senkrechten Bruchlinien und die halbkreisförmigen Risse zu erkennen, die dem Kraftlinienverlauf entsprechen. Das Abplatten der Disks an den beiden Kraftangriffspunkten ist ausserdem sichtbar.

Abbildung 12 : Bruchlinien- und Rissmuster beim Druckversuch von KBr-Presslingen (250 mg) (für die Aufnahme wurden die Diskhälften wieder zusammengesetzt)



Der Bruchverlauf, der als Weg(Zeit) - Kraft-Kurve aufgezeichnet wird, zeigt wie beim Biegeversuch verschiedene Stufen (siehe Abbildung 13).
Dies deutet wie die sichtbaren Bruchlinien (Abbildung 12) auf die Entstehung von Primär-, Sekundär- und eventuell Tertiärrissen hin.

Abbildung 13 : Bruchverlauf eines KBr-Presslings (200 mg) beim Druckversuch



3.5 Schlussfolgerungen

Mittels eines isotropen, einheitlichen, unter konstanten Bedingungen hergestellten Presslings konnte festgestellt werden, dass die Bruchfestigkeit bei isotropen Stoffen eine stoffspezifische Grösse ist, welche sowohl von der Höhe des Presslings, als auch von der Versuchsart (Biege- oder Druckversuch) unabhängig ist.

Das Bruchlinienmuster ist bei den glasartigen KBr-Scheiben besonders gut zu sehen und zeigt einen Einblick in den Kraftlinienverlauf beim Versuch.

4. Bruchcharakteristika am Beispiel von Elcema^{R} - Tabletten

Um die am isotropen Modell erhaltenen Ergebnisse im praktischen Falle anzuwenden und zu überprüfen, wurden dieselben Versuche mit einem Stoff ganz anderer Art durchgeführt.

4.1 Auswahl der Tablettiersubstanz

Die Wahl eines praktischen Beispiels fiel auf das Cellulosegranulat Elcema^{R} G250 (Degussa, Frankfurt). Dieses zählt zu den meist benutzten Direkttablettierhilfsstoffen.

Die faserige Cellulose zeigt hervorragende Tablettier- und Tabletteneigenschaften.

Die Teilchengrösse der Elcema^{R} G250 liegt laut Herstellerangaben zwischen 90 und 250 µm, die Schüttdichte bei etwa 350 g/l.

Bedingt durch die Faserstruktur der Cellulose ist ein anisotroper Charakter der Tabletten zu erwarten.

4.2 Herstellung der Elcema^{R} G250-Tabletten

Das Ziel dieser Versuchsreihe war, Tabletten verschiedener Steghöhen auf ihre Bruchfestigkeit im Druck- und Biegeversuch zu vergleichen. Um Aussagen machen zu können, mussten die produzierten Komprimate unter konstanten Bedingungen hergestellt werden.

Als Steghöhe wurden ausgewählt: 2,0 mm, 2,5 mm und 3,0 mm.

Der Pressdruck wurde bei allen Modifikationen durch Oberstempelregulierung auf 100 MPa eingestellt.

Es wurde ohne Schmiermittel verpresst.

Die Substanzmenge wurde für jede Steghöhe für eine Porosität Null mittels der wahren Dichte ausgerechnet. Als Stempeldurchmesser wurde 12 mm eingesetzt. Die wahre Dichte wurde mit einem Beckman-Gaspyknometer (Modell 930) bestimmt. Sie betrug 1,53 g/cm^{3}.

Das Matrizenvolumen wurde für jede Steghöhe im Verhältnis zur berechneten Substanzmenge eingestellt.

Die Tabletten wurden auf einer intrumentierten Korsch EK-0 Tablettenmaschine verpresst.

4.3 Druck- und Biegeversuch der Elcema^{R} - Tabletten mit verschiedener Steghöhe

Die Komprimate verschiedener Steghöhen wurden 8 Tage nach ihrer Herstellung einem Biege- bzw. einem Drucktest unterworfen.

Die Ergebnisse der Druck- und Biegefestigkeit sind in Tabelle 9 zusammengestellt. Die Auswertung erfolgte wie beim Kaliumbromid.

Tabelle 9 : Vergleich zwischen Druck- und Biegeversuch bei Elcema^{R}- Tabletten (1. Serie)

Steghöhe (mm)	Biegefestigkeit (N/cm^2)	V.K. (%)	n	Druckfestigkeit (N/cm^2)	V.K. (%)	n
2,0	155	7,5	11	61	4,1	12
2,5	188	6,3	12	60	5,0	14
3,0	185	7,9	11	69	6,2	11

Die Werte für die Druck- und Biegefestigkeit unterscheiden sich bei allen drei Tablettenchargen deutlich. Dividiert man die Biegefestigkeit durch die Druckfestigkeit, so erhält man folgende Werte :

für 2,0 mm Steghöhe	2,6
für 2,5 mm	3,1
für 3,0 mm	2,7

Eine weitere Versuchsreihe mit den in Teil 2.2 c), d) und e) verwendeten Elcema^{R} - Tabletten, ergab die in Tabelle 10 aufgelisteten Resultate. Die Festigkeit wurde in diesem Falle mit Hilfe der mittleren Bruchkraft und des gemittelten Tablettendurchmessers errechnet.

Tabelle 10 : Vergleich zwischen Druck- und Biegefestigkeit von Elcema^{R}- Tabletten (2. Serie)

	Bruchkraft (N)	V.K. (%)	n	Festigkeit (N/cm^2)
Druckversuch	64	4,5	22	123
Biegeversuch	23	5,2	25	311

Die Vortriebsgeschwindigkeit betrug bei beiden Messreihen 3 mm pro Minute. Das Verhältnis von Biege- zu Druckfestigkeit betrug in der zweiten Serie 2,6.

Die errechneten Verhältnisse von 2,6 bis 3,1 liegen im Rahmen der Werte, die bei Müller et al. (1976) gefunden werden können.

David und Augsburger (1974) fanden beim Vergleich ihrer Resultate der Biege- und Druckfestigkeit einen Faktor 2, den sie in die Gleichung zur Berechnung der Biegefestigkeit einbauten (siehe Teil 1.2 c).

Bei der Interpretation dieses Quotienten muss beachtet werden, dass sowohl die Anisotropie der Ausgangssubstanz als auch eine Deckeltendenz einen erhöhten Wert zur Folge haben können.

Da unsere Tabletten von guter Qualität waren, kann man aus den unterschiedlichen Festigkeiten unserer Versuche beim Biege- und Druckversuch den anisotropen Charakter der Cellulose bestätigen. Der Grund ist wie erwähnt in der faserförmigen Struktur zu suchen.

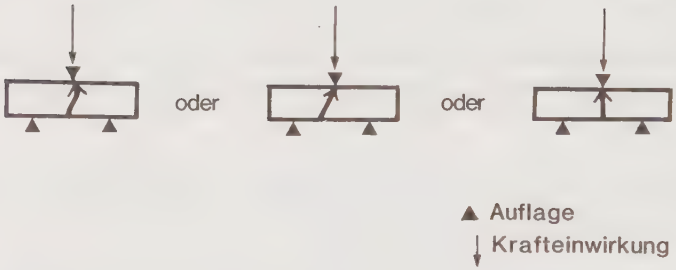
4.4 Bruchverhalten

Die getesteten Tabletten zeigen je nach Art des Versuches eine unterschiedliche Rissbildung.

a) Biegeversuch

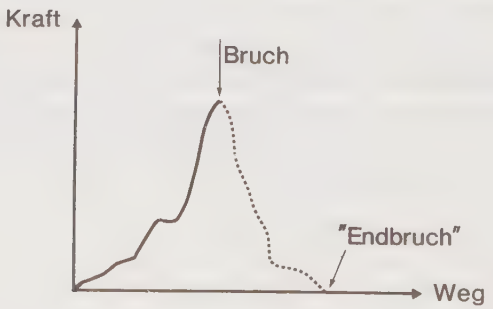
Bei der Tablette sind nach dem Bruch deutlich Spuren der Faserstruktur der Cellulose zu erkennen. Der Bruch ist nicht glatt, sondern zumeist leicht versetzt oder "gewellt" (siehe Abbildung 14).

Abbildung 14 : Tablettenrissbildung beim Biegetest der Elcema^{R}-Tabletten



Der Bruchverlauf, der auf dem UV-Schreiber aufgezeichnet wird, zeigt ähnlich wie beim Kaliumbromid verschiedene Stufen (siehe Abb. 15).

Abbildung 15 : Bruchverlauf bei einer Elcema^{R} - Tablette während des Biegeversuchs



Da es sich aber bei der Cellulose nicht um einen spröden Stoff handelt, sind die Rissbildung und der Bruchvorgang unterschiedlich. Es konnte beobachtet werden, dass die ersten Stufen einem elastischen Durchbiegen der Tablette mit möglicher Mikrorissbildung (vergleichbar mit den Primär- und Sekundärrissen beim KBr) entsprechen. Bei diesem Vorgang nimmt die Tablette Energie auf. Am maximalen Dehnungszustand fängt die Tablette an, durchzureissen. Stoppt man den Vorgang kurz nach dem Kraftmaximum, so erkennt man, dass die Tablette zwar durchgehend gebrochen ist, das Ganze aber noch zusammenhängt. Für die Auswertung wurde folglich die maximale Bruchkraft verwendet.

b) Druckversuch

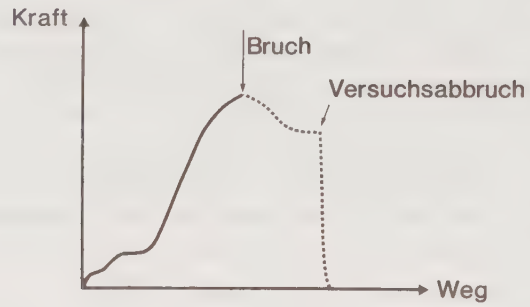
Auch bei Betrachten der Cellulosetabletten nach dem Druckversuch waren im Vergleich zum isotropen, kubischen Kaliumbromid deutliche Veränderungen bezüglich des Bruchverhaltens zu erkennen. Die Bruchlinie in der Mitte der Tablette war leicht gewunden (siehe Abbildung 16).

Abbildung 16 : Tablettenrissbildung der Elcema^{R} - Tabletten beim Druckversuch

An der Bruchkante selber sind faserige Anteile erkennbar.

Schaut man den Kraft-Weg-Verlauf beim Bruchvorgang an, so sind ebenfalls Abstufungen erkennbar, die der Rissentwicklung zuzuordnen sind (siehe Abbildung 17).

Abbildung 17 : Bruchverlauf der Elcema^{R} - Tablette während des Druckversuchs



Unterschiedlich ist ebenfalls der Kurvenabfall. Während bei der Cellulose (siehe Abb. 17) die Kurve sehr langsam zurückgeht, ist sie bei Kaliumbromid fast sofort auf Null (s. Abb. 13). Die Cellulosetabletten zeigen wie beim Biegeversuch keinen glatten Bruch, sondern sind nach dem "Durchreissen" der Tablette noch verhakt. Sie bieten also bis zum "Endbruch" - der Versuch wurde meist vorher abgebrochen - noch Widerstand gegenüber der einwirkenden Kraft, obwohl die Tablette schon das Kraftmaximum überschritten hat. Zur Berechnung der Druckfestigkeit wurde beim Biegetest der maximale, "wahre" Bruchwert verwendet.

4.5 Bestimmung der Steifheit

Bei der Untersuchung der Elcema^{R} - Tabletten, deren Herstellung in Teil 2.2 c beschrieben ist, wurde neben der Bruchkraft und der Biegefestigkeit auch die Steifheit bestimmt. Mittels der Wägemethode wurden die UV-Diagramme quantitativ ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 aufgelistet.

Tabelle 11 : Vergleich von maximaler Bruchkraft und Bruchenergie bei Elcema^{R} - Tabletten

Serie	1. n = 5	2. n = 6	3. n = 25
Bruchkraft (N) (V.K.)	23,8 (5,2)	23,7 (1,7)	23,3 (5,2)
Bruchenergie (N.mm) (V.K.)	1,48 (9,0)	1,45 (4,5)	1,37 (7,2)

Die drei Messreihen variieren geringfügig in der Vortriebsgeschwindigkeit und der Rückstellkonstante. Im Vergleich zu den mittleren maximalen Bruchkräften treten bei der Bruchenergie Unterschiede der Messungen auf. Die Variationskoeffizienten erhöhen sich um etwa 2 -3 %.

Mithilfe eines Fischer-Tests konnte nachgewiesen werden, dass bei Vergleich der Bruchkräfte kein signifikanter Unterschied zu finden ist ($F = 0,637$ im Vergleich zu $F_{0,05} = 3,291$), wohl aber bei den Bruchenergien ($F = 3,563$, $F_{0,05} = 3,291$). Die Feststellung von Rees und Rue (1978), dass bei Bestimmung der Tablettensteifheit beim Druckversuch genauere Resultate erzielt werden konnten, wurde damit für den Biegetest bestätigt.

4.6 Schlussfolgerungen

Im Vergleich zum isotropen KBr-Pressling (Kap.II: 3. Teil) wurde der Direkttablettierstoff Elcema ^{R} G250 ausgewählt.

Es wurden Tabletten verschiedener Steghöhe unter konstanten Pressbedingungen hergestellt. Diese wurden im Biege- und Druckversuch zerbrochen. Die Werte für die Druckfestigkeit waren wesentlich

geringer als die Biegefestigkeit. Das Verhältnis (Biegefestigkeit : Druckfestigkeit) betrug zwischen 2,5 und 3,1. Damit wird der anisotrope Charakter der Cellulose deutlich.

Das Bruchverhalten wird ebenfalls durch die Struktur der Cellulose (Fasern) beeinflusst. Die zum Bruch führenden Risse bilden sich nicht glatt, sondern leicht gezackt. Die Tablette hält selbst nach dem "Durchbrechen" noch durch Verhaken zusammen.

Durch das Berechnen der Steifheit kann ein besserer Vergleich von Bruchvorgängen erfolgen. Wie bei Rees und Rue (1978) wurde in unserem Falle beim Biegevorgang eine Differenzierung von Messreihen anhand der Bestimmung der Bruchenergie bei gleichen Bruchmaxima möglich.

KAPITEL III :

HERSTELLUNG UND UNTERSUCHUNG VON PHENOBARBITALMODIFIKATIONEN

Als Beispiel für die nachfolgenden Untersuchungen wurde der polymorphe Arzneistoff Phenobarbital ausgewählt.

Bevor auf eine genaue Darstellung der durchgeführten Messungen und technologischen Versuche eingegangen wird, behandelt der erste Teil in Kürze einige allgemeine und pharmakologische Aspekte des Phenobarbitals.

1. Allgemeiner Teil

Im mehrsprachigen Lexikon der Narkotica und Psychotropica unter internationaler Kontrolle (1983), das von der UNO herausgegeben wird, sind insgesamt 2185 Präparate für Phenobarbital und seine Salze aufgeführt.

Die erste Synthese wurde 1911 von Hauptmann bei Bayer (Leverkusen) ausgeführt. Im Jahre 1912 wurde Phenobarbital als Arzneimittel auf den Markt gebracht.

Die Substanz ist sowohl vom technologischen als auch biopharmazeutischen Gesichtspunkt interessant. Im amerikanischen Arzneibuch (USP XXI) wird für die Tabletten des Phenobarbitals sowie dessen Natriumsalzes ein Versuch zur Freisetzung innerhalb von 45 Minuten gefordert. Das Phenobarbitalpulver zählt zu den schlecht tablettierbaren und schwer wasserlöslichen Stoffen.

2. Herstellung verschiedener Phenobarbitalmodifikationen

Die ersten genaueren Untersuchungen zur Herstellung und Charakterisierung verschiedener Phenobarbitalmodifikationen wurden von Kofler

und Fischer (1935) veröffentlicht. Sie fanden drei unterschiedliche Kristallformen und bezeichneten die Form, die in rhomboedrischen Tafeln und Kristallblättchen auskristallisiert und bei 174°C schmilzt, als stabile Form (Modifikation II). Zudem beschrieben sie zwei metastabile Modifikationen mit Schmelzbereichen von 156°-157°C und 166-167° (heute Modifikationen IV und III genannt). Durch Röntgenstrukturanalyse fand Huang (1951 a + b) noch zwei weitere Modifikationen des Phenobarbitals. Die neu entdeckte Modifikation I hat einen Schmelzpunkt von 177°C. Eine Modifikation IVa mit einem Schmelzpunkt von 162°-163°C erhielt er, als er die Substanz zwischen zwei Deckgläschen schmolz und dann erstarren liess. Die Modifikation IV beobachtete er nach Mikrosublimation. Koffer und Kofler beschrieben 1954 noch weitere Modifikationen. Kuhnert-Brandstätter und Aepkers (1961) konnten diese Modifikationen darstellen und als Modifikationen IV und VI klassifizieren. Cleverly und Williams (1959) fanden eine weitere Modifikation, die sie als Modifikation V bezeichneten. Kuhnert-Brandstätter und Bachleitner-Hofmann (1971) identifizieren diese als Hydrat, ebenso wie die von Mesley und seinen Mitarbeitern (1968a) veröffentlichten Modifikationen XII und XIII. Kuhnert-Brandstätter (1961) erhöhte durch Mischkristallisattechnik mit anderen Barbituraten die Anzahl der bekannten Modifikationen auf elf. Kato und seine Mitarbeiter beschrieben 1981 und 1984 neue Modifikationen, die sie in Gegenwart von anderen Substanzen herstellten. Inwieweit diese in die Reihe der verschiedenfach reproduzierten Kristallmodifikationen einzuordnen sind, bleibt zu überprüfen.

Die von Kuhnert-Brandstätter (1961) zum ersten Mal von allen elf Modifikationen aufgelisteten charakteristischen Temperaturwerte sind folgende:

I	176°	(Schmelze)
II	174°	
III	167°	
IV	163°	
VI	157°	

Modifikationen, die aufgrund von Isomorphie oder Keiminduktion mit Hilfe eines Fremdkristalls zu erhalten sind:

V	160°
VII	153°
VIII	141°
IX	133°
X	126°
XI	112°

Das Phenobarbital kann also in mindestens elf verschiedenen kristallographischen Formen kristallisiert werden. Zählt man die Hydrate dazu, so sind es dreizehn. Williams (1973a) meint, es wäre noch nicht erwiesen, wieviele Formen letztendlich aus dem reinen Phenobarbital ohne Fremdkristalle hergestellt werden könnten; sicher wären sechs auszukristallisieren, eventuell noch drei weitere.

Von diesen Modifikationen lassen sich drei besonders gut herstellen. Ihre Haltbarkeit beträgt bei Raumtemperatur einige Jahre bzw. Monate. Beim Erhitzen wandeln sie sich bei folgenden Tempertemperaturen monotrop ineinander um:

Mod. III (monoklin) $\xrightarrow{\text{ca } 120^\circ\text{C}}$ Mod. II (triklin) $\xrightarrow{\text{ca } 160^\circ\text{C}}$ Mod. I (monoklin)

Die meisten Handelsformen bestehen aus Modifikation II oder aus einer Mischung aus II und I (Kuhnert-Brandstätter, 1961; Huang, 1951).

Im weiteren werden die Herstellungsmethoden der verschiedenen Modifikationen beschrieben.

2.1 Modifikation I

Die beste Art und Weise, die Kristallmodifikation I herzustellen, ist durch Tempern aller Modifikationen bei 150°C - 160°C (Mesley und Clements, 1968a; Kuhnert-Brandstätter, 1970). Nach Kuhnert-

Brandstätter wurde diese Form noch nie als Primärkristallisat aus einem Lösungsmittel oder einer Schmelze beobachtet. Sie gilt als die stabilste Modifikation.

2.2 Modifikation II

Die Herstellung der Modifikation II ist über verschiedene Wege möglich:

a) durch Erhitzen
b) Auskristallisieren aus Lösungsmitteln
c) Ausfällen aus einer gesättigten Salzlösung

zu a) Kuhnert-Brandstätter (1961) beschreibt das Wachsen von Kristallen der Modifikation II aus einer unterkühlten Schmelze bei 130°-140°C. Mesley und Clements (1968a) fanden bei einer zweimonatigen Lagerung der Modifikation I bei Raumtemperatur Kristalle der Modifikation II ebenso beim Erhitzen aller anderen Modifikationen ausser Modifikation I. Durch eigene Versuche haben wir festgestellt, dass bei verschiedenen Lagerbedingungen keine derartige Umwandlung in Modifikation II stattgefunden hat. (Genauere Angaben siehe Teil 3.8). Clements und Stanski (1971) temperten eine unterkühlte Schmelze bei mehr als 120°C und erhielten die Form II.

zu b) Zur Kristallisation der Modifikation II schlugen Clements und Stanski (1971) Ether als Lösungsmittel vor. Mesley und seine Mitarbeiter (1968a) kristallisieren diese Form aus Ethanol aus.

zu c) Stanley-Wood und Riley (1972) fällten die Modifikation II aus einer konzentrierten Natrium-Phenobarbital-Lösung unter Zugabe von Salzsäure bei mehr als 60°C aus.

2.3 Modifikation III

Die Darstellung dieser Kristallform ist vielfältig möglich:

a) Tempervorgänge
b) Trocknen
c) Ausfällen aus einer gesättigten Lösung
d) aus Lösungsmitteln.

zu a) + b) Kuhnert-Brandstätter (1961 + 1971b) fanden Modifikation III neben anderen Kristallformen in einer bei 90°C erstarrten Schmelze. In beliebiger Menge war sie aus dem Hydrat erhältlich, indem dieses über Phosphorpentachlorid getrocknet wurde. Mesley und Clements (1968) erhitzten alle Modifikationen (ausser II und I) auf 100°-120°C, um III zu erhalten.

zu c) + b) Stanley-Wood und Riley stellten 1972 die Modifikation III durch Ausfällen aus einer gesättigten Natrium-Phenobarbital-Lösung her. Die Temperatur beim Zutropfen der Salzsäure betrug zwischen 10° und 50°C; die gebildete Modifikation XIII (Hydrat) wurde bei 60° bis etwa 100° (je nach Fälltemperatur) getrocknet, um Modifikation III zu bilden.

zu d) Eine weitere Möglichkeit III herzustellen, ist bei Williams (1974) beschrieben. Der Autor kristallisierte zwei verschiedene Erscheinungsformen Modifikation III aus einer Chloroformlösung aus.

2.4 Amorphe Form

Die glasartige Form erhält man, wie bei El-Banna und Mitarbeitern (1975) beschrieben, durch Abschrecken der Schmelze.

2.5 Verwendete Formen und Herstellungsverfahren

Für unsere Versuche stellten wir Pulver der verschiedenen kristallinen Modifikationen folgendermassen her:

I : Tempern der Ausgangssubstanz während 4 Stunden bei 150° bis 160°C

II : 1) Tempern einer Handelsform während 4 Stunden bei 130° bis 140°C
2) Auskristallisieren aus einer konzentrierten Ethanollösung (absoluter Alkohol)

III : 1) Schmelzen der Ausgangsform, schnelles Abkühlen, Kristallisation bei Raumtemperatur
2) Schmelzen der Handelsform, schnelles Abkühlen, Tempern bei 90°C (1/2 bis 1 Stunde)

amorph : Schmelze der Ausgangssubstanz, schnelles Abkühlen.

3. Untersuchung der verschiedenen Kristallmodifikationen und der Ausgangssubstanzen

Zu Beginn wurden die Ausgangssubstanzen (Bayer, D-Leverkusen* und Siegfried, CH-Zofingen) und die hergestellten Modifikationen auf ihre Identität und eventuelle Lösungsmittelreste untersucht.

3.1 Elementaranalyse

Bei einem Molekulargewicht von 232,23 wurden für die Ausgangssubstanzen im Vergleich zur Theorie (Merck-Index) folgende Werte

---

* An dieser Stelle möchte ich der Firma Bayer für die mir zur Verfügung gestellte Substanz danken.

erhalten (Gerät: Carlo Erba, Modell 1104, Italien):

Messung		Theorie
62,6 %	C	62,06 %
5,6 %	H	5,21 %
12,2 %	N	12,06 %

Diese Werte liegen im Rahmen der Messgenauigkeit von einem Prozent. Daraus kann man auf die Reinheit der Ausgangssubstanz schliessen.

3.2 Massenspektrum

Bei dieser Analysenmethode können anhand der entstehenden Bruchteile des Moleküles fremde Atome oder Moleküle wie Lösungsmittel oder Verunreinigungen nachgewiesen werden.

Das Spektrum zeigt Übereinstimmung mit den Literaturangaben (Chao et al., 1978). Es wurden die nachfolgenden Massen und relativen Intensitäten gemessen (Massenspektrometer MS 9, AIE, GB-Manchester):

Nominale Masse	relative Intensität	
232	31	M^+
217	6	M- (CH_3)
204	100	M- (CO)
189	5	M- (HNCO)
174	10	M- (HNCONH)
161	23	M- (CONHCO)
146	15	M- (CONHCONH)
117	25	M- (C_2H_5)
		- (CONHCONH)
77	10	$C_6H_5^+$

"M" stellt das Phenobarbitalmolekül mit der Summenformel $C_{12}\ H_{12}\ N_2\ O_3$ und der nominalen Masse 232,23 dar.

3.3 Infrarotspektroskopie

Bei der IR-Spektroskopie werden in der Literatur KBr-Presslinge und die Nujol-Technik verwendet. Giron (1981), Borka und Backe-Hansen (1968), Kuhnert-Brandstätter (1971), Cleverley und Williams (1959), halten die Nujol-Technik bei polymorphen Verbindungen für angebracht, denn es ist möglich, dass sich die Modifikationen schon beim Verpressen in eine stabilere Form umwandeln.

Beim Phenobarbital unterscheidet sich die Modifikation I nur durch das Fehlen einer Bande bei 1323 cm^{-1} von Modifikation II (Kuhnert-Brandstätter, 1971b). Die qualitative Unterscheidung ist somit sehr schwer, eine quantitative unmöglich.

Die Abbildungen 18-21 zeigen die IR-Spektren von Modifikationen I, II und III, sowie der amorphen Form. Das verwendete Gerät war ein Perkin-Elmer IR-Spektrometer (Modell X98). Die Spektren stimmen mit denen von Kuhnert-Brandstätter (1971b), Mesley und Clements (1968 a + b), Cleverley und Williams (1959) überein.

Abbildung 18 : IR-Spektrum von Phenobarbital Modifikation I

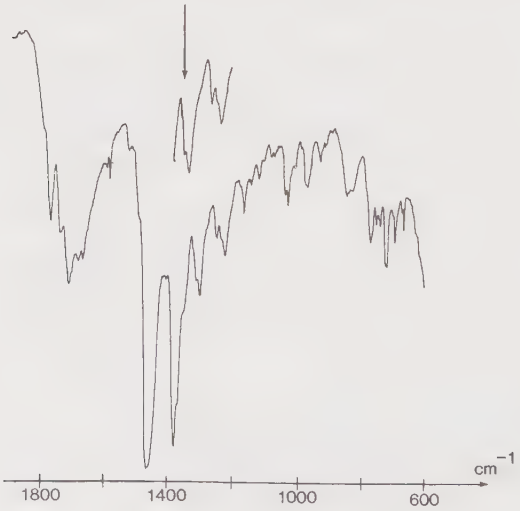


Abbildung 19 : IR-Spektrum von Phenobarbital Modifikation II

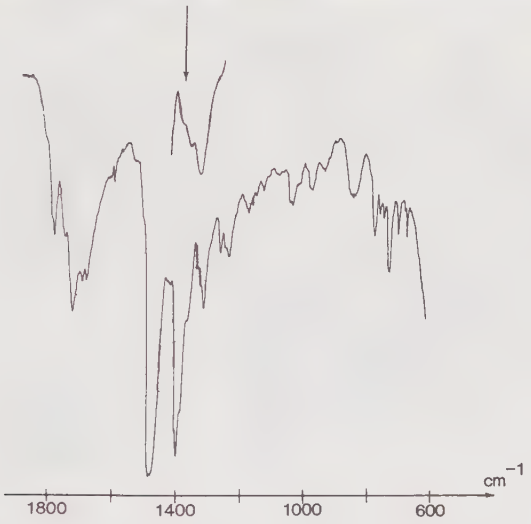


Abbildung 20 : IR-Spektrum von Phenobarbital Modifikation III

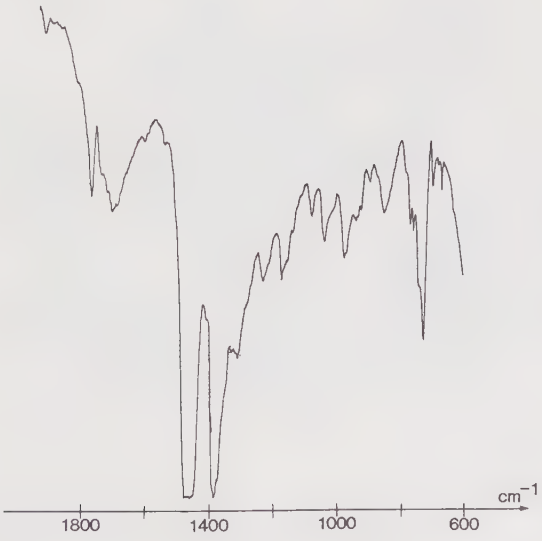
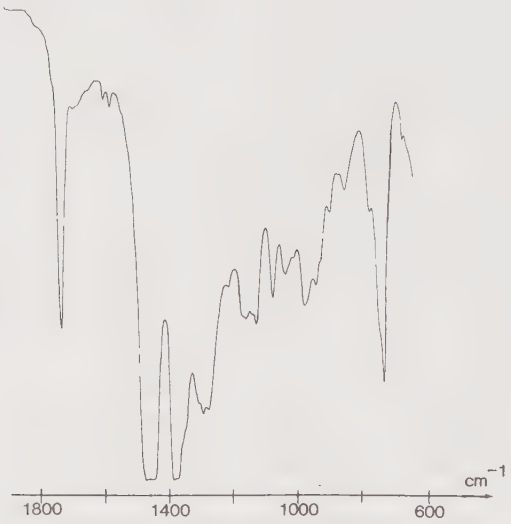


Abbildung 21 : IR-Spektrum von Phenobarbital im amorphen Zustand



3.4 Polarisationsheizmikroskop nach Leitz (Modell 761070)

Von den Modifikationen I und II sind Mikroskopieaufnahmen des Pulvers der Siebfraktion 125-250 µm abgebildet (Abb. 22 + 23).

Abbildung 22 : Pulver (Siebfraktion 125-250 µm) von Phenobarbital-Modifikation I

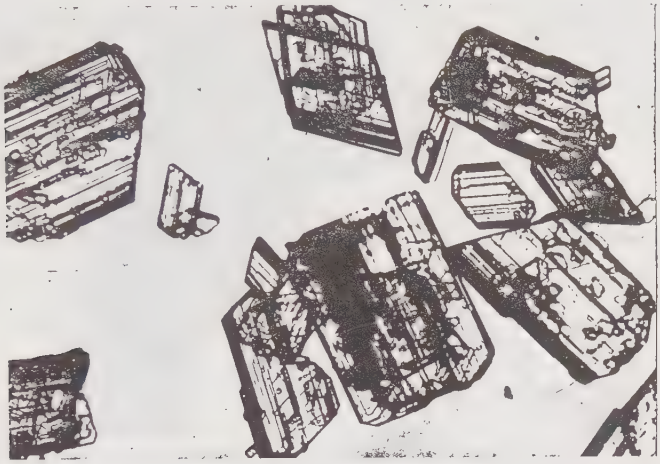
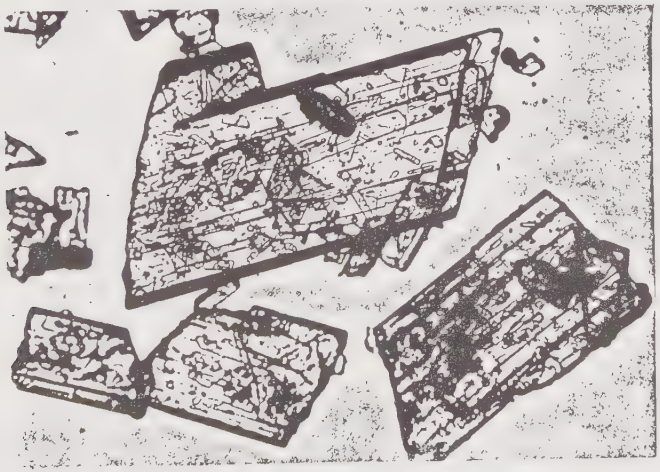


Abbildung 23 : Pulver (Siebfraktion 125-250 µm) von Phenobarbital-Modifikation II



Die Modifikation III, die aus dem amorphen Zustand hergestellt wurde, ist in ihrem Entstehungsstadium abgebildet (Abb. 24).

Abbildung 24 : Amorphes Phenobarbital (schwarz) zum Teil zu Modifikation III (weiss) auskristallisiert

Beim Erhitzen können die Schmelz- beziehungsweise Umwandlungstemperaturen bestimmt werden.

Die Literaturwerte der charakteristischen Temperaturwerte konnten für die von uns hergestellten Modifikationen I, II und III bestätigt werden. Dabei ist zu bemerken, dass die Differenzierung der Modifikationen I und II relativ schwer festzustellen ist, da die Umwandlung von II in I nur 2°C vor der Schmelze stattfindet und diese beiden Prozesse fliessend ineinander übergehen.

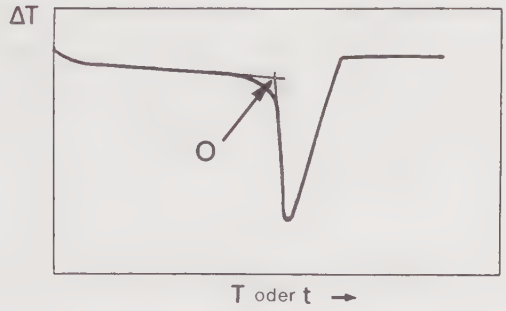
3.5 Thermische Differenzanalyse

Ein ähnlicher Vorgang wie beim Heizmikroskop ist bei den verschiedenen Arten der dynamischen Thermoanalyse gegeben. Im Prinzip unterscheidet sich nur die Beobachtungsweise und damit die Art der Auswertemöglichkeiten.

Bei unseren Versuchen wurden die Differenzthermoanalyse (DTA, Netzsch-Gerät), sowie die dynamische Differential-Kalorimetrie (DSC,

Perkin-Elmer-Gerät) verwendet. Die Auswertung der Temperaturdiagramme erfolgte mittels des "onset points". Diese wurden entsprechend der Vorschriften der ICTA (International Confederation for Thermal Analysis) aus dem Schnittpunkt der Verlängerung der Nullinie mit der Tangente an der grössten Steigung des Peaks bestimmt. Das Ganze ist in Abbildung 25 veranschaulicht. Der "onset point" ist mit O bezeichnet.

Abbildung 25 : Auswertung der thermoanalytischen Diagramme (nach ICTA) (O = "onset point")



Die mittels einer Eichsubstanz korrigierten Temperaturwerte waren mit geringen Abweichungen (± 0,25°C) innerhalb mehrerer Messungen folgende:

Modifikation	"onset point"
I	175,5° (endotherm)
II	173,5° "
III	166,5° "
amorph	73°-75° (exotherm)

Die dazugehörenden Diagramme sind in den Abbildungen 26-29 dargestellt. Sämtliche Messungen wurden unter Stickstoffstrom durchgeführt.

Abbildung 26 : DSC-Aufnahme der Modifikation I

Aufnahmebed.:
Heizrate 1°C/min.
Papiergeschwindigkeit 10 mm/min.
Empfindlichkeit 20 mV

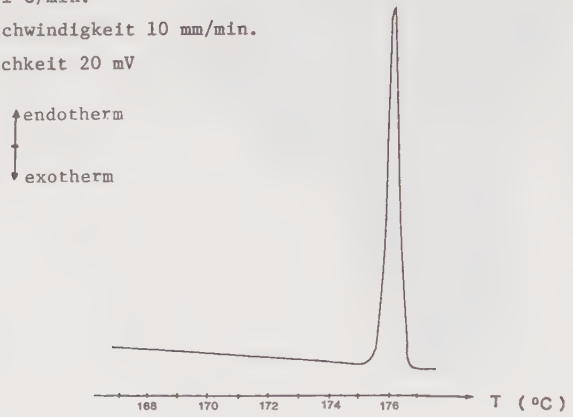


Abbildung 27 : DSC-Aufnahme der Phenobarbital Modifikation II

Aufnahmebed.:
Heizrate 1°C/min.
Papiergeschwindigkeit 10 mm/min.
Empfindlichkeit 20 mV

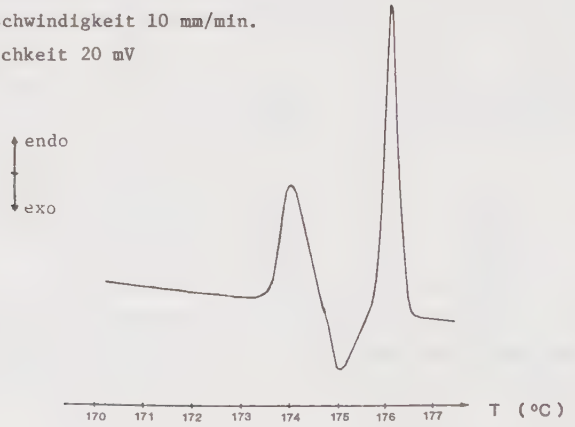


Abbildung 28 : DSC-Aufnahme der Phenobarbital Modifikation III

Aufnahmebed.:
Heizrate 10°C/min.
Papiergeschwindigkeit 10 mm/min.
Empfindlichkeit 20 mV

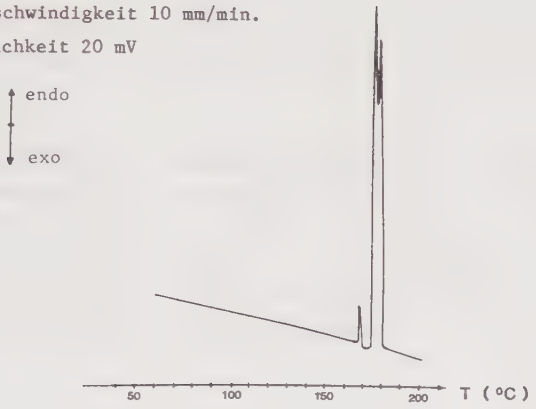
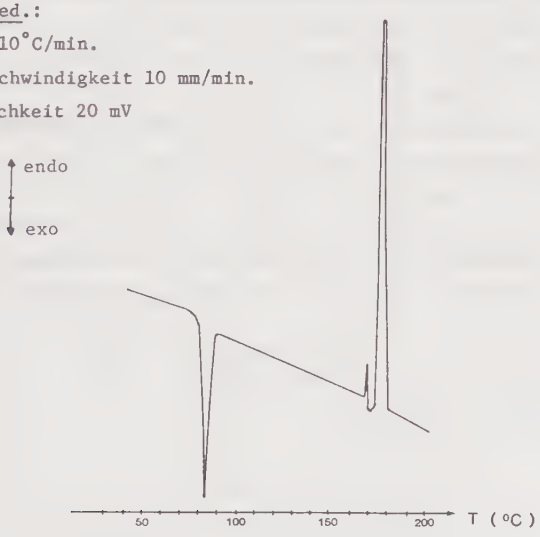


Abbildung 29 : DSC-Aufnahme des amorphen Zustands von Phenobarbital

Aufnahmebed.:
Heizrate 10°C/min.
Papiergeschwindigkeit 10 mm/min.
Empfindlichkeit 20 mV



Eine Aufspaltung der für die Modifikationen I und II charakteristischen Peaks ist nur bei einer Heizrate von etwa 1°C/min zufriedenstellend möglich. Beim amorphen Zustand waren ein exothermer Rekristallisationspeak, sowie im weiteren Kurvenverlauf die charakteristischen Peaks von Modifikationen III und "II + I" zu erkennen; bei letzterem ist keine Differenzierung von Modifikation II und I mehr sichtbar.

Mittels Eichung durch Indium wurde eine quantitative Schmelz-bzw. Umwandlungswärme bestimmt. Für Modifikation I erhielten wir bei einer Heizrate von 1°C/min, einer Papiergeschwindigkeit von 10 mm/min und einer Empfindlichkeit von 20 mV : 127 J/g mit einem Variationskoeffizient von 1,0 %. Zum Problem der Schmelz-/ Umwandlungspeaks der Modifikationen II und III siehe Kapitel IV.

3.6 Röntgenbeugung

Die ersten Röntgendiffraktogramme von den Modifikationen I, II, III und IV (später als VI benannt) wurden von Huang (1951 a + b) aufgenommen. Diese Aufnahmen gelten bis heute noch als Richtlinien. Sie sind im "Powder Diffraction File" der "Joint Committee on Powder Diffraction Standards" aufgenommen, der international als Standardkartei gilt. Williams (1973 a + b + c + 1984) hat Strukturbestimmungen der Modifikation III sowie des Hydrats durchgeführt. Diese Strukturanalysen erfolgten an Einkristallen, während Huang sie anhand von Pulveraufnahmen ausführte.

Die Strukturanalysen ergeben für die von uns verwendeten Modifikationen des Phenobarbitals die in Tabelle 12 aufgelisteten Kristallparameter.

Tabelle 12 : Kristalldaten für verschiedene Phenobarbitalmodifikationen (nach Williams)

	I	II	III
a_o(pm)	680,0	678,4	953,4
b_o(pm)	4717,4	2353,7	1185,5
c_o(pm)	1069,5	1074,1	1079,4
α (°)	90	91,89	90
β (°)	94,18	94,43	111,56
γ (°)	90	89,03	90
Raumgruppe	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$P2_1/c$
Dichte	1,352	1,354	1,360
Zustand	monoklin	triklin	monoklin

Mithilfe der Atomabstände und Gitterwinkel wurden die theoretischen Reflexe sowie deren Intensitäten per Computerprogramm ermittelt. Die gemessenen Röntgendiagramme wurden auf ihre Peaklage und -intensität ausgewertet und mit den errechneten Werten verglichen.

Die verwendeten Aufnahmetechniken waren die Zählrohrdiffraktometrie (Philipsgerät, Goldstandard, $CuK_{\bar{\alpha}}$-Strahlung) und die Guinier-Methode (Philips-Pulver-Diffraktometer PW 1720, $CuK_{\bar{\alpha}}$ - und $CoK_{\bar{\alpha}}$-Strahlung, 6 Stunden Belichtungszeit, Siliciumstandard). Die Guinierfilme wurden photometriert (siehe Abb. 30-32), die Reflexlagen bestimmt.

Abbildung 30 : Photometrierte Guinieraufnahme der Modifikation I

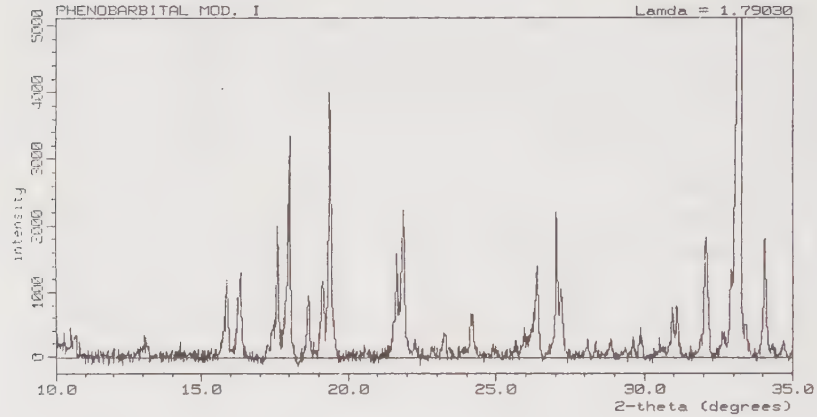


Abbildung 31 : Photometrierte Guinieraufnahme der Modifikation II

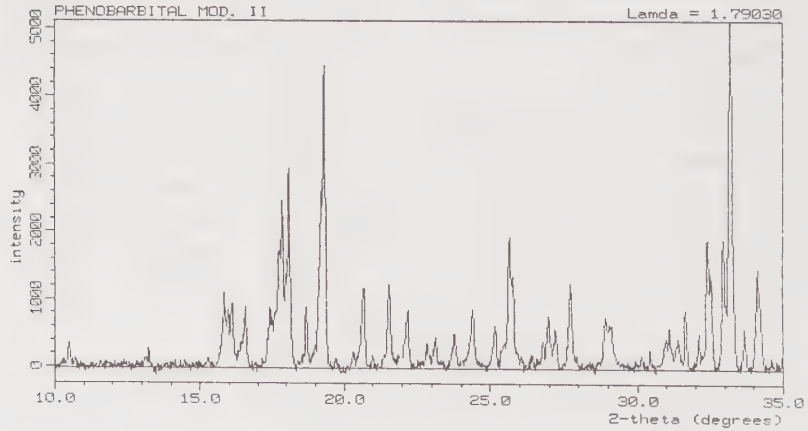
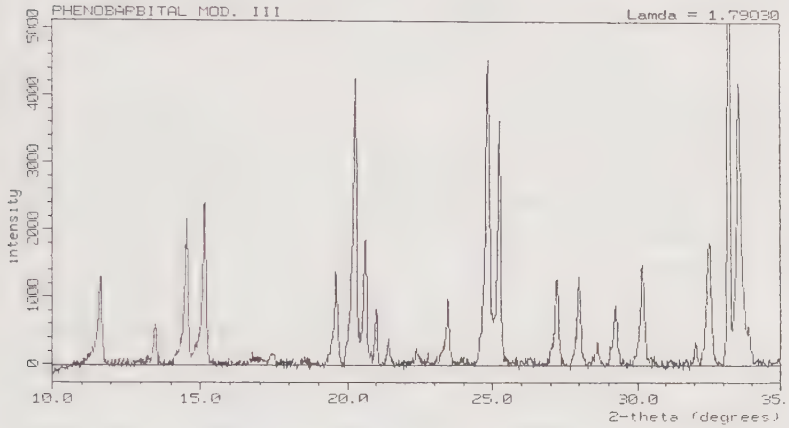
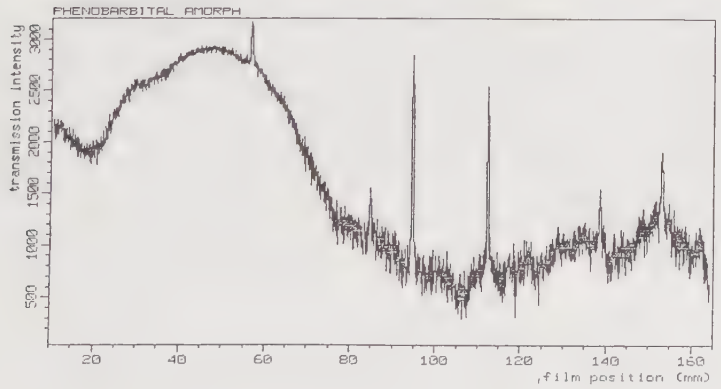


Abbildung 32 : Photometrierte Guinieraufnahme der Modifikation III



Es konnte festgestellt werden, dass die Anfangsreflexe im Bereich von 5 bis etwa 12 Theta bei den Guinieraufnahmen mit der Kobaltstrahlung besser sichtbar waren als bei einer Kupferstrahlung. Letztere zeigten in diesem Bereich eine stärkere Schwärzung des Filmes und damit einen erhöhten Untergrund beim Photometrieren.

Abbildung 33 : Photometrierte Guinieraufnahme eines amorphen Zustands (mit der Eichsubstanz Silicium)



Amorphe Substanzen ergeben im Gegensatz zu kristallinen Pulvern nur Röntgenfilme mit diffusen Reflexen (photometrierte Aufnahme siehe Abb. 33). Die scharfen Reflexe gehören zum Siliciumstandard.

3.7 Löslichkeitsbestimmung

Über den Einfluss von verschiedenen Modifikationen eines Arzneistoffes auf die Löslichkeit wurde schon viel veröffentlicht (Carless et al., 1968; Aguiar und Zelmer, 1969; Haleblian et al., 1971; Sabon et al., 1979).

Zumeist zeigt sich die Tendenz, dass metastabile Modifikationen höhere Auflösegeschwindigkeiten bedeuten. Das allgemeine Bestreben ist es folglich, die Modifikation bzw. den Zustand herzustellen, die optimale Auflösung gewährleisten. Jener entspricht bei den meisten Substanzen der amorphen Form. Leider ist sie oft so instabil, dass sie nicht über längere Zeit, manchmal kaum über Stunden, gelagert werden kann.

Um die von uns hergestellten vier Formen (Modifikation I, Modifikation II, Modifikation III und amorpher Zustand) zu vergleichen, haben wir die Löslichkeit bestimmt. Als Milieu wählten wir destilliertes Wasser, das mit einem Natriumhydrogenphosphat-/Zitronensäurepuffer (nach Sörensen) auf einen pH-Wert von 7,3 eingestellt wurde. Die Temperatur des Wasserbades betrug 30°C. Es wurden jeweils etwa 30 mg Substanz und 10 ml destilliertes Waser in ein verschliessbares Gefäss eingefüllt. Um gleichmässiges Auflösen zu ermöglichen, wurden die Proben sechzehnmal pro Minute gedreht. Die verwendete Siebfraktion der Modifikationen I und II war 125 - 250 µm. Modifikation III und der amorphe Stoff wurden in grossen Partikeln eingewogen.

Die Löslichkeiten, die wir über die UV-Absorption (Pye-Unicam EP 8-100) bei 239 nm ermittelten, waren folgende:

	Maximalwert	Endwert
Modifikation I	1,51 g/l	1,39 g/l
Modifikation II	1,56 g/l	1,37 g/l
Modifikation III	1,37 g/l	1,37 g/l
amorph	1,39 g/l	1,38 g/l

Nogami et al. (1969) bestimmten bei einer Temperatur von 30°C in Boratpuffer (pH 9,6), und einer Wellenlänge von 241 nm für:

Phenobarbitalhydrat: 1,41 mg/ml.
entwässertes Phenobarbital: 1,51 mg/ml.

Dabei ist nicht ganz eindeutig, ob sie Modifikation I, Modifikation II oder eine Mischung beider als "wasserfreies Phenobarbital" bezeichneten.

Kato et al. (1981) bestimmten folgende Werte aus der Kurve der Auflösegeschwindigkeit (Bedingungen: Boratpuffer (pH 9,5, 30°C)

Modifikation II	1,51 mg/ml
Modifikation III	1,66 mg/ml

Bei unseren Versuchen haben wir festgestellt, dass die glasartige Substanz, die klar und durchsichtig war, nach kurzer Zeit opak und nach 2 Minuten weiss wurde. Bei einer Prüfung mittels DSC sowie DTA/TG (Mettler 2000) konnte festgestellt werden, dass sich ein Phenobarbitalhydrat gebildet hatte. Der amorphe Stoff zeigt folglich die Löslichkeit seines Hydrates; die für die amorphe Form gemessene Löslichkeit stimmt daher mit dem von Nogami gemessenen

Hydratwert überein.

Die gemessenen Löslichkeiten der Modifikationen I und II sind mit den veröffentlichten Werten vergleichbar (s.o.). Genauere Vergleiche können nicht ausgeführt werden, da die meisten Literaturwerte entweder bei einem anderen pH-Wert gemessen wurden, oder aus einer Auflösekurve ermittelt wurden.

Erstaunlich ist auf den ersten Blick des Ergebnis der Modifikation III. Unsere Versuche ergaben 1,37 g/l, Kato (1981) beschreibt 1,66 g/l. Nogami et al. beobachteten, dass sich am Ende der Löslichkeitsbestimmung in Wasser, von welcher Modifikation des Phenobarbitals sie auch ausgingen, das Hydrat gebildet hatte. Diese Hydratbildung wiederholte sich bei unseren Messungen. Nach 24 - 41 Stunden erhielten wir für die überprüften Modifikationen Resultate, die um den Wert des Hydrats verteilt liegen. Der Wert der Modifikation III (s.o.) steigt bei unseren Versuchen nie über diesen "Hydratwert". Die Ursache wird möglicherweise in der Art der eingesetzten Teilchen liegen. Um sicher zu sein, dass die reine Modifikation verwendet wird, wurden etwa ein bis vier Millimeter grosse Partikeln eingewogen. Die Oberfläche war also wesentlich kleiner gegenüber den Pulvern von Modifikationen I und II. Wahrscheinlich wurde daher bei der Auflösung der Modifikation III nie der Maximalwert der reinen Modifikation, sondern gleich der Endwert, also die Löslichkeit des Hydrats bestimmt.

3.8 Stabilität der Phenobarbitalmodifikationen und des amorphen Zustands

Eine interessante und wichtige Angabe ist die physikalische Stabilität der polymorphen Formen.

Modifikation I:

Die stabilste Modifikation mit dem höchsten Schmelzpunkt ist Modifikation I. Während unserer Versuche, die etwa drei Jahre dauerten, wurde keine Veränderung der hergestellten Form bei Raumtemperatur festgestellt. Die relative Feuchtigkeit bei der Lagerung betrug 35 %.

Modifikation II und Handelsform (Bayer):
Die oft als Handelsform erhältliche Modifikation II zeigte ebenfalls während drei Jahren keinerlei Transformation. Die Substanz wurde bei Raumtemperatur und 35 % relativer Feuchte gelagert.

Handelsform (Siegfried):
Eine Handelsform, die aus einer Mischung von etwa 80 % - 90 % Modifikation I und 10 % bis 20 % Modifikation II bestand, wurde während 12 Monaten unter extremen Bedingungen gelagert:

- bei 100 % relativer Feuchte
- unter direkter Sonneneinstrahlung
- bei UV-Licht (Wellenlänge: 265 nm, 12 Stunden pro Tag).

Insgesamt wurde nur eine Veränderung der Kristallgrösse gefunden. Die Partikeln zeigten Kristallwachstum.

Modifikation III:
Die Haltbarkeit der Modifikation III beträgt bei einer Lagerung bei Raumtemperatur mindestens 8 Monate. Da sie sich beim Vermahlen sogar aus der "stabileren" Modifikation II bilden kann (Sundani, 1983), kann man annehmen, dass sie bei Raumtemperatur noch wesentlich länger haltbar sein wird.

Amorphe Form:
Die amorphe Form kristallisiert nach etwa 2-3 Tagen langsam in Modifikation III aus. Der ganze Kristallisationsprozess dauert etwa 2 Wochen.

Mechanisches Bearbeiten beschleunigt die Kristallisation. Keime können schon nach wenigen Stunden entdeckt werden.

Wurde die Substanz bei -18°C gelagert, so entstanden die ersten sichtbaren Kristallkeime etwa nach 3 Wochen. Die oberste Schicht erscheint nach einiger Zeit weiss, während der Rest klar und durchsichtig bleibt. Dieses Aussehen veränderte sich auch nach 4 Monaten nicht. Es ist möglich, dass sich eine Hydratform auf der amorphen Substanz gebildet hat und diese als Schutzschicht vor einer Kristallisation in die Modifikation III wirkt.

Bei einer Lagerung bei 4°C wurden nach etwa zwei Wochen die ersten Keime einer Kristallisation beobachtet. Diese wuchsen nur sehr langsam; kristallisierten jedoch die ganze Probe um.

Wird die gekühlte Substanz intensiv zerkleinert, so erscheint schon nach 10 - 15 Minuten bei der Thermoanalyse der für die amorphe Form charakteristische Peak nicht mehr. Die Modifikation III ist entstanden.

Die amorphe Form dürfte in einer Umgebung von - 18°C bei gut verschlossenem Behälter etwa 1 bis 2 Monate stabil bleiben.

Kapitel IV:

MÖGLICHE FEHLERQUELLEN BEI DER THERMOANALYSE BEI UNTERSUCHUNG POLYMORPHER SUBSTANZEN

Bei der Untersuchung von Bruchvorgängen verschiedener Modifikationen eines polymorphen Stoffes ist es notwendig, Analysenmethoden zur genauen Bestimmung dieser Modifikationen zu finden. In der pharmazeutischen Forschung wird dazu hauptsächlich die Differential-Thermoanalyse angewandt. Aufgrund von Vorversuchen mit unterschiedlichen Ergebnissen und Hinweisen in der Literatur haben wir an unserem Beispiel, dem Phenobarbital, diese Untersuchungsmethode einer kritischen Prüfung unterzogen und die Ergebnisse mit anderen Methoden (Röntgenbeugung und IR-Spektroskopie) verglichen.

1. "Standarddiagramme" der verschiedenen Phenobarbitalmodifikationen

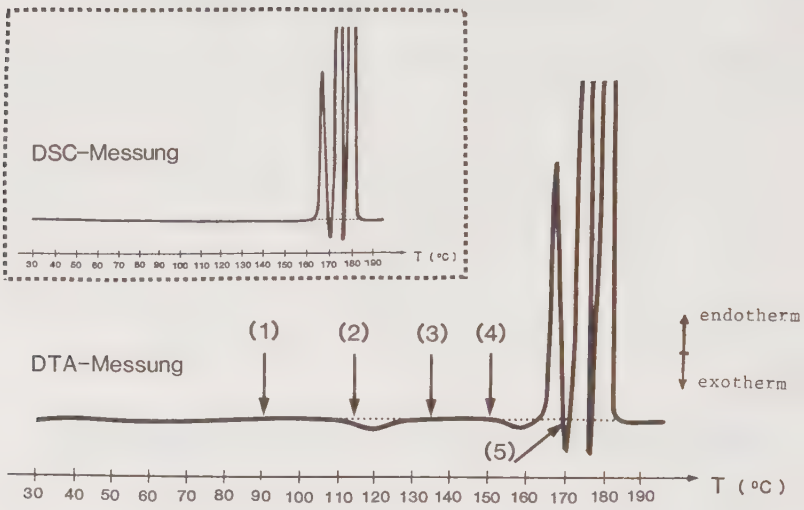
Die in der Literatur allgemein üblichen DSC-Diagramme der verschiedenen Phenobarbitalmodifikationen sind in Kapitel III, Teil 3.5 mit den jeweiligen "onset points" abgebildet.

2. Überprüfung der "Standardspektren" am Beispiel der Modifikation III

Als erstes wurden diese DSC-Standardspektren durch DTA-Messungen und Röntgenspektroskopie überprüft. Die IR-Spektroskopie ist für diese Prüfung, wie bereits im vorigen Kapitel erwähnt, zu ungenau. Es wurde Modifikation III mit ihren drei DSC-Peaks als Beispiel ausgewählt.

In Abbildung 34 ist die DTA-Kurve der Modifikation III im Vergleich zum DSC-Diagramm angegeben. Die Heizraten waren in beiden Fällen 10°C/min.

Abbildung 34: DSC- und DTA-Kurve der Modifikation III bei 10°C/min



(1), (2), (3), (4), (5) : Erklärung s. Text

Mit Hilfe der Röntgenbeugung konnte die Homogenität des Ausgangspulvers durch zahlreiche Messungen bestätigt werden.

Das DTA-Diagramm zeigt im Gegensatz zur DSC-Kurve zwei exotherme Peaks bei etwa 115° bis 135° und 155° bis 165°C. Die als charakteristisch angegebenen Temperaturwerte ("onset points") sind beide Male gleich.

Um die Thermokurve der Modifikation III besser interpretierbar zu machen, wurde an den mit Nummern gekennzeichneten Stellen das Aufheizen abgestoppt und nach dem Abkühlen Proben entnommen. Diese wurden einer Prüfung mittels Röntgenspektroskopie unterworfen.

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

(1) Die Ausgangssubstanz wurde 2 Stunden bei 90°C getempert. Nach dem Abkühlen wurde sofort eine Röntgenaufnahme gemacht. Die Auswertung des Films zeigte keine Veränderung der Reflexe im Vergleich zur Ausgangssubstanz der Modifikation III.

(2) Die Substanz wurde wie bei (1) beschrieben behandelt. Die Temperatur betrug in diesem Falle 115°C. Das Resultat der Röntgenbeugung zeigte ebenfalls keine Veränderung.

(3) Bei zweistündigem Tempern der Ausgangssubstanz Modifikation III bei 135°-140°C konnten nur noch Reflexe der Modifikation II detektiert werden.

(4) Eine Probe wurde mit 10°C/min im DTA-Gerät bis etwa 150°C aufgeheizt. Nach dem Abkühlen wurde die Substanz röntgenographisch untersucht. Auf dem Röntgenfilm waren hauptsächlich Reflexe der Modifikation III zu sehen. Allerdings traten deutliche Spuren der Modifikation II und eventuell Modifikation I auf. Man kann daraus schliessen, dass keine reine Modifikation III mehr vorliegt.

(5) Die letzte Untersuchung zu diesem Problem erfolgte mit der bis etwa 170°C aufgeheizten Probe. Die DTA-Heizrate betrug ebenfalls 10°C/min. Das Ergebnis der Röntgenbeugung zeigte deutlich das Spektrum von Modifikation II mit eventuellen Spuren von Modifikation I (schwer zu erkennen). Die Probe hat sich also vollständig von Modifikation III nach II (und I?) umgewandelt.

Ein ähnlicher Versuch wurde von Traue et al. (1985) durchgeführt. Die Autoren temperten ebenfalls die Modifikationen II und III bei verschiedenen Temperaturwerten. Dabei stellten sie vollständige Umwandlung der beiden Modifikationen II und III bei 162°C in Modifikation I fest. Dies entspricht unseren Erfahrungen. Die Autoren bestimmten allerdings weder die Umwandlung von Modifikation III in Modifikation II, noch die Transformationen bei der schnelleren Heizrate von 10°C/min.

Zusammenfassend kann die Thermoanalyse der Modifikation III des Phenobarbitals folgendermassen interpretiert werden:

30° - 130°	reine Modifikation III
130° - 140° (exotherm)	Umwandlung der Modifikation III in Modifikation II (Ausmass der Transformation ist abhängig von Temperzeit, Probenmenge und -grösse)
150° - 160° (exotherm)	Umwandlung in Modifikation I (ebenfalls abhängig von Temperzeit, Probenmenge und -grösse)
167° (endotherm)	Umwandlung von Modifikation III in II
173° (endotherm)	Umwandlung von Modifikation II in I
175° (endotherm)	Schmelzpeak von I

Die Umwandlungstemperaturen von 130°-140° nach II und 150°-160° nach I findet man bei der Herstellung der Modifikationen wieder. Diese Darstellung ist in der Literatur häufig beschrieben und wurde von uns ebenfalls auf diese Weise durchgeführt. Dabei scheint aussergewöhnlich, dass dieser Vorgang im DTA-Diagramm exotherm erscheint und die "echten" Umwandlungspeaks bei 167°C (III in II) beziehungsweise 173°C (II in I) eine endotherme Erscheinung sind.

Eine mögliche Erklärung dieser scheinbar doppelt auftretenden Modifikationsumwandlungen wäre, dass der erste Übergang eine fest-fest Transformation darstellt, die kinetisch gehemmt ist und deshalb nicht vollständig abläuft. Dadurch werden Impfkristalle der nächst höheren Modifikation gebildet, die die Ursache für eine flüssig-fest Umwandlung sein könnten. Diese bildet sich aufgrund einer Schmelzpunktsdepression der nun im Gemisch vorliegenden Modifikationen. Die charakteristischen "onset points" würden also nur aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens von Modifikationen III, II und I (bei 167°C), bzw. der Mischung aus Modifikationen II und I (bei 173°C)

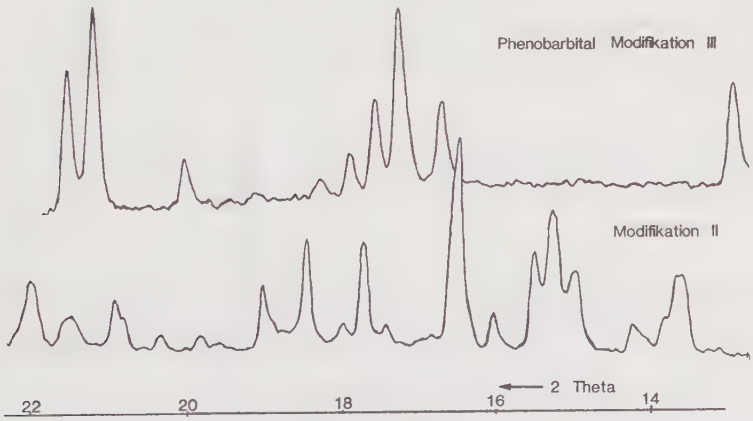
entstehen. Diese Theorie kann durch Beobachten von teilweisem Anschmelzen der Probe bei 167°C und 173°C im Heizmikroskop und bei kombinierter Messung mit DTA und Mikroskop (Mettler FP 84, TA Microscopy Cell) gefestigt werden.

Da sämtliche Messungen der Thermoanalyse mit der Röntgenspektroskopie abgesichert bzw. überprüft wurden, war es wichtig, die Nachweisgenauigkeit einer zweiten Modifikation - bei Vorliegen einer Mischung - zu bestimmen.

Bei Messungen mit verschiedenen Mischungen aus Modifikationen II und III konnte festgestellt werden, dass bei der Röntgenspektroskopie sowohl auf dem Film, als auch nach dem Photometriervorgang noch 5 % Modifikation II in der Modifikation III-Probe nachgewiesen werden können.

Zur Überprüfung war der Winkelbereich von 14-18 Theta gut geeignet (siehe Abbildung 35).

Abbildung 35 : Photometrierte Röntgenaufnahmen von Phenobarbital-Modifikationen II und III



3. Prüfung auf Reproduzierbarkeit der Spektren bei Verändern der Aufnahmeparameter

In den nachfolgenden Versuchen wurden:

1. die Heizraten verändert und
2. die Substanz vor und nach dem Verreiben des Pulvers untersucht.

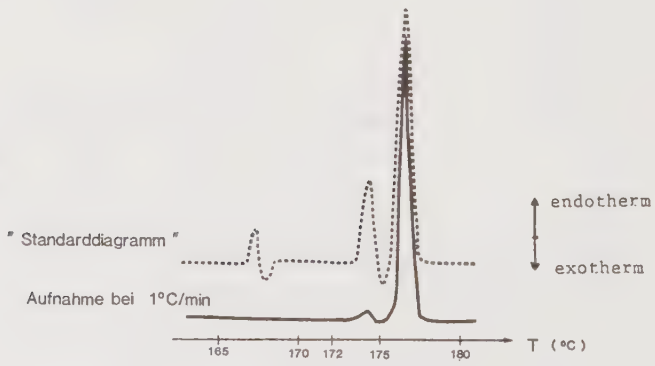
Wie in Teil 2) wurde die Phenobarbitalmodifikation III als Probe verwendet, zusätzlich wurden eine Eichsubstanz, namentlich Indium sowie eine Referenzsubstanz, die wie die Prüfsubstanz Phenobarbital eine Phasentransformation zeigt, eingesetzt. Als Vergleichsubstanz wurde das von der ICTA (International Confederation for Thermal Analysis) vorgeschlagene Kaliumnitrat verwendet.

3.1 Verändern der Heizraten

a) Phenobarbital Modifikation III

Bei einer langsamen Heizrate (1°C/min) erhält man für die Modifikation III des Phenobarbitals ein unerwartetes DSC-Diagramm. In Abbildung 36 ist die Kurve dargestellt.

Abbildung 36: DSC-Aufnahme von Phenobarbital Modifikation III mit einer Heizrate von 1°C/min (Empfindlichkeit 20 mV, Papiergeschwindigkeit 10 mm/min)



Vergleicht man die Aufnahme mit dem bei einer höheren Aufheizgeschwindigkeit erhaltenen, als charakteristisch geltenden "Standarddiagramm" (gestrichelt), so stellt man das Ausbleiben eines Peaks mit einem "onset point" von 167°C sowie eine deutliche Erniedrigung des Modifikation II Peaks bei etwa 173°C fest.

Hätte man nur diese Heizrate benützt, würde man die Ausgangssubstanz als eine Mischung aus Modifikation I (onset point von 175°C) und Modifikation II (onset point 173°C) bezeichnen. Das resultierende Diagramm bei dieser Messung ergibt ein offensichtlich "falsches" Ergebnis, bei der Röntgenuntersuchung wurde eindeutig Modifikation III identifiziert.

Schenk (1979) bemerkte denselben Effekt bei einem Sprühprodukt von Phenobarbital; allerdings hat er nur bei einer Heizrate gemessen. Er erklärte diese Erscheinung damit, dass aufgrund der kleinen kristallinen Bereiche im DSC keine Umwandlung mehr wahrgenommen werden könnte und prägte dafür den Ausdruck "thermoamorph". Das Verhalten der "reinen" Modifikation III wird nicht beschrieben. Die Untersuchungen ihres Sprühproduktes (Modifikation III) führten Traue et al. (1985) zu denselben Ergebnissen. Der Effekt wurde jedoch nicht weiter erklärt.

Im weiteren wurde dieselbe Probe bei 10°C/min, 15°C/min, 20°C/min und 30°C/min aufgeheizt. Es wurden jeweils 2 mg der Modifikation III (Siebfraktion 125-250 µm) eingewogen. Das Messintervall betrug 30° bis 190°C.

In Abbildung 37 sind Ausschnitte der Diagramme bei verschiedenen Heizraten zu erkennen; die Aufnahmebedingungen sind jeweils angegeben.

Als Referenz wurde 0,39 mg Indium in Referenztiegel mitgemessen. Der Indiumpeak erscheint daher exotherm.

Es ist ein deutliches Anwachsen des Peaks mit einem "onset point" von 167°C sichtbar. Die Fläche unter dem Peak verändert sich von 10°C/min bis 30°C/min um ein Vielfaches.

Bei den Diagrammen ist zu beachten, dass die Peaks mit den für die Modifikationen I und II typischen "onset points" zu einem Peak verschmelzen und dieser aus Verhältnisgründen am Papierrand anschlug und daher abgeschnitten wurde. Aus diesen Gründen wurde bei den nachfolgenden Messungen mit den Heizraten von 50°C/min, 80°C/min und 120°C/min die Empfindlichkeit und die Einwaage verändert (siehe Abbildung 38).

Abbildung 37: DSC-Kurven bei verschiedenen Heizraten für Phenobarbital Modifikation III (Empfindlichkeit: 20 mV, Papiergeschwindigkeit 40 mm/min) für 2 mg Einwaage

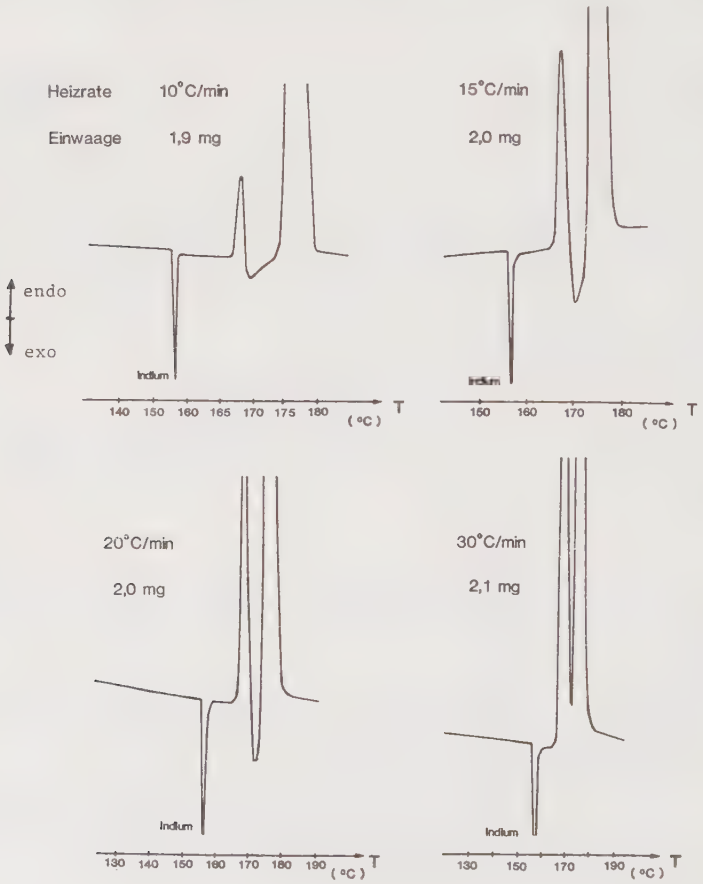
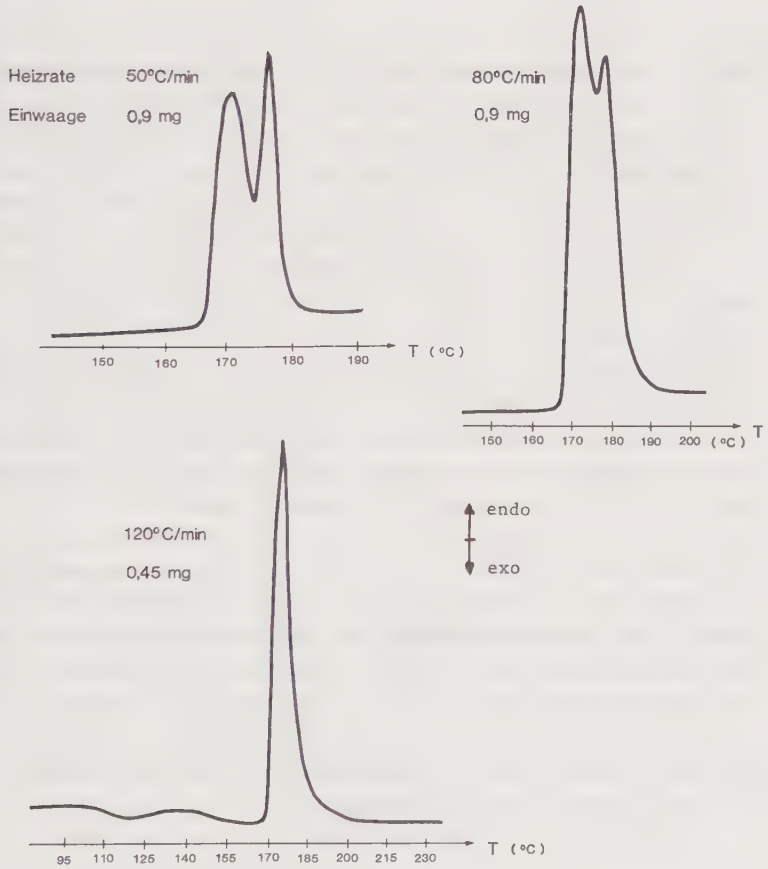


Abbildung 38: DSC-Kurven bei verschiedenen Heizraten für Phenobarbital Modifikation III (Empfindlichkeit: 50 mV, Papiergeschwindigkeit 160 mm/min) bei 0,90 mg und 0,45 mg Einwaage



Bei den Diagrammen der verschiedenen Heizraten kann man insgesamt erkennen, dass der für die Modifikation III charakteristische Temperaturwert bei 1°C/min fehlt und im weiteren der Peak mit diesem "onset point" wächst, bis er schliesslich bei 120°C/min mit den nachfolgenden Peaks zu einem einheitlichen Kurvenverlauf verschmilzt. Man muss also feststellen, dass die DSC-Diagramme bei unterschiedlichen Aufheizgeschwindigkeiten sowohl qualitativ, als auch quantitativ verschieden sind.

Möglicherweise zögert der kinetische Effekt mit ansteigender Heizrate die Modifikationsumwandlung in die nächsthöhere Modifikation hinaus (Zusammenwachsen der Peaks), bis bei einer Aufheizrate von 120°C/min nur noch ein Peak vorliegt. Da bei dieser Heizrate im DSC-Diagramm - wie bei den DTA-Messungen - vor dem typischen "onset point" exotherme Peaks auftreten, scheint die Deutung der charakteristischen Temperaturwerte der Modifikationen II und III als Schmelzpunktserniedrigung des Modifikationsgemisches auch in diesem Falle möglich.

b) Kaliumnitrat

Kaliumnitrat hat einen Schmelzpunkt von 334°C und eine Transformation vom rhombischen zum trigonalen Gitter bei 129°C. Dieser Übergang wird in der Thermoanalyse als Eichwert verwendet.

Für unsere Versuche wurden etwa 2 mg der Reinsubstanz eingewogen und mit verschiedenen Geschwindigkeiten aufgeheizt. Geprüft wurde das Verhalten des Umwandlungspunktes bei 129°C, um mit den Ergebnissen der vorhergegangen Versuche der Phenobarbital-Modifikation III vergleichen zu können.

Bei den Versuchen wurde ein deutliches Anwachsen des Umwandlungspeaks festgestellt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Fläche des KNO_3-Peaks bei verschiedenen Heizraten (Papiergeschwindigkeit 10 mm/min , Empfindlichkeit 20 mV)

Heizrate (°C/min)	Papiergewicht der Peakfläche / Substanzeinwaage
0,1	5,3
1	7,5
5	15,3
10	17,3
20	überragt Papierformat

Es kann wie bei Phenobarbital Modifikation III festgestellt werden, dass der Umwandlungspeak bei gleicher Papiergeschwindigkeit, gleicher Empfindlichkeit des Gerätes, sowie gleicher Einwaage mit der Erhöhung der Aufheizgeschwindigkeit ansteigt. Diese Peakvergrösserung kann hier im Rahmen der Mesgenauigkeit als linear bezeichnet werden ($r = 0,9446$).

c) Indium

Zur Prüfung des Einflusses der Heizrate wurde 0,39 mg reines Indium entsprechend den Versuchen mit Kaliumnitrat und Phenobarbital Modifikation III verschieden schnell aufgeheizt. Die Papiergeschwindigkeit wurde konstant auf 20 mm/min gehalten. Die Empfindlichkeit war gleich wie bei Phenobarbital und Kaliumnitrat.

Die Peakflächen wurden ausgeschnitten und gewogen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Fläche des Indiumpeaks bei verschiedenen Heizraten (Papiergeschwindigkeit 20 mm/min, Empfindlichkeit 20 mV)

Heizrate (°C/min)	Papiergewicht der Peakfläche / Substanzeinwaage
1	2,6
5	2,7
10	2,5
20	2,7
30	3,2

Man kann erkennen, dass die Flächenwerte bei Indium von 1 bis 20°C/min einheitlich sind. Ab 30°C/min scheint Peakvergrösserung einzutreten.

3.2 Verreiben der Ausgangssubstanz

a) Phenobarbital Modifikation III

Werden die reine Ausgangssubstanz der Modifikation III oder eine Tablettenprobe im Achatmörser verrieben, so lädt sich das Pulver elektrostatisch auf. Bei einer nachfolgenden DSC-Messung vermindert sich der typische Peak der Modifikation III mit einem "onset point" von 167°C je nach Dauer des Verreibens. Dieser Effekt konnte ebenfalls bei DTA-Messungen (Mettler TA, 2000) beobachtet werden. Prüft man diese Pulver nach der Röntgenmethode, so stellt man fest, dass sich die Reflexe infolge kleiner Kristallite noch schärfer abheben und damit sogar ein besseres Spektrum ergeben. Eine andere Modifikation konnte nicht erkannt werden.

Sundani (1983) beobachtete bei vierundzwanzigstündigem Vermahlen der verschiedenen Modifikationen des Phenobarbitals eine Umwandlung aller zu Modifikation III. Bei der Modifikation II stellte er mit

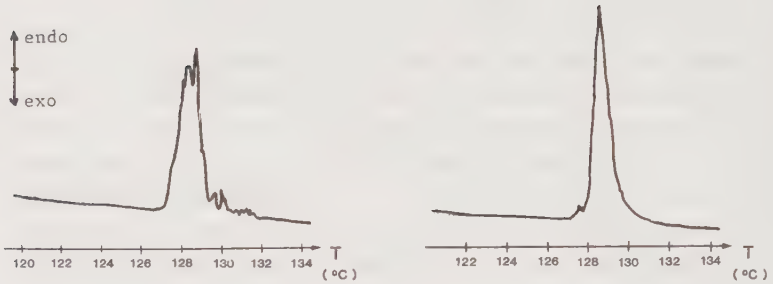
der Röntgenmethode eine fast vollständige Umwandlung zu Modifikation III fest, während das DSC hauptsächlich Modifikation II und etwas Modifikation III zeigte. Seine Erklärung war eine Klassifizierung der Röntgenbeugung als Oberflächenmethode. Diese These wurde in der Literatur eindeutig als falsch bewiesen (Maasz, 1986).

Die Peakverkleinerung bei den DTA- und DSC-Messungen nach Verreiben der Substanz zeigt vermutlich eine durch Vergrösserung der Oberfläche kinetisch begünstigte fest-fest Phasenumwandlung der Modifikation III nach II und von Modifikation II nach I vor dem eigentlichen "onset point" an. Giordano et al. (1977) hielten ebenfalls eine vergrösserte Substanzoberfläche für die Ursache des unterschiedlichen Verlaufs von DSC-Diagrammen der Sulfamethoxydiazin-Modifikation III.

b) Kaliumnitrat

Das Verhalten des Kaliumnitrats wurde mittels zweier Proben desselben Ursprungs getestet. Die erste Probe war das grobkörnige Ausgangsmaterial der reinen Analysensubstanz. Jene wurde für die zweite Probe im Mörser vorsichtig zu feinem Pulver verrieben. Die Spektren, die von diesen Proben aufgenommen wurden, waren überraschend (siehe Abbildung 39 a + b).

Abbildung 39: DSC-Aufnahme KNO_3
a) grob kristallin
b) fein gepulvert



a)
Einwaage: 2,07 mg
Heizrate: 1°C/min
Papiergeschwindigkeit: 5 mm/min
Empfindlichkeit: 20 mV

b)
Einwaage: 2,16 mg
Heizrate: 1°C/min
Papiergeschwindigkeit: 5 mm/min
Empfindlichkeit: 20 mV

Die fein gepulverte Probe ergab bei einer Heizrate von 1°C/min einen scharfen regelmässigen Peak (s. Abb. 39).

Die DSC-Messung der groben Kristalle der gleichen Ausgangssubstanz resultierte in einem deutlich gezackten Peak (siehe Abb. 39). Da die Probe nur kurz verrieben wurde, scheint in diesem Falle die durch die Kristallgrösse bedingte unterschiedliche Wärmekapazität für das jeweilige Peakverhalten verantwortlich zu sein. Bei den grossen Kristallen "sieht" man das Schmelzen/Umwandeln der einzelnen Partikeln an den im DSC erscheinenden "Zacken". Dieses Verhalten verschwindet bei einer höheren Heizrate und bei einer feiner gepulverten Probe.

Betrachtet man die quantitative Auswertung der Diagramme, so scheint hier keine unterschiedliche Peakfläche, d.h. keine unterschiedliche Transformationsenthalpie vorzuliegen.

Diese genau definierte fest-fest-Umwandlung des Kaliumnitrates wäre damit im Gegensatz zu unseren Phenobarbitalformen quantitativ unabhängig von der Partikelgrösse.

4. Prüfung von Phenobarbitaltabletten verschiedener Modifikationen auf Transformation

Um Aussagen über Bruecheigenschaften von Tabletten einer bestimmten Modifikation machen zu können, muss man ihre Phasenreinheit überprüfen.

Zwei Tage nach ihrer Herstellung wurden die Komprimate aus reinem Wirkstoff auf eine mögliche Umwandlung beim Tablettieren untersucht. An insgesamt vier Stellen der Tablette wurden dazu Proben genommen:

Tablettenoberseite, - unterseite, - mitte und - rand.

Die DSC-Untersuchungen führten wie beim Verreiben des reinen Pulvers zu Ergebnissen, die bei der Modifikation II (s. Abb. 40) eine Phasenumwandlung von bis zu 90 % und bei Modifikation III (s. Abb. 41) von bis zu 50 % vortäuschten. Modifikation I als stabilste Form zeigte keinerlei Veränderungen.

Quantitative Messungen der Verhältnisse der Peaks mit einem "onset point" von 167°C und dem Schmelzpeak sowie des 167°C - Peaks und den jeweils mitgemessenen Indium-Eichpeaks haben gezeigt, dass:

(a) : die Ergebnisse bei gleichen Aufnahmebedingungen reproduzierbar waren und
(b) : sich der jeweilige Modifikation III - Peak relativ zum Schmelzpeak verändert hat; die "Gesamtschmelze" also konstant blieb.

Bei der Röntgenbeugung erwiesen sich jedoch die an allen vier Stellen der Tablette genommenen Proben der Modifikationen I, II und III als übereinstimmend mit den Ausgangsstoffen.

Abbildung 40: DSC-Diagramme der Ausgangssubstanz und einer Tablettenprobe von Modifikation II

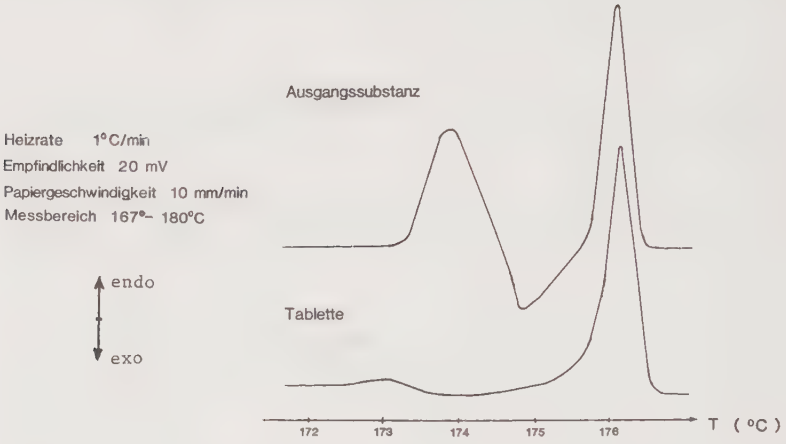
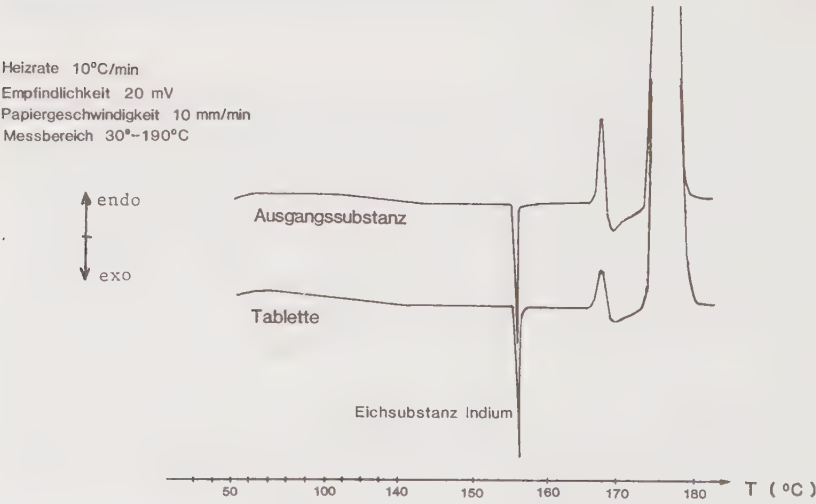


Abbildung 41: DSC-Diagramme der Ausgangssubstanz und Tablettenprobe von Modifikation III



Eine Erklärung der Diskrepanz dieser beiden Analysenmethoden dürfte bei der Beeinflussung der DSC-Messungen durch die Partikelgrösse unserer Phenobarbitalmodifikationen II und III zu finden sein. Es ist durchaus denkbar, dass sich beim Komprimieren kleinere Partikeln durch Bruchvorgänge bilden können; ausserdem wäre beim Präparieren der DSC-Probe durch vorsichtiges Abkratzen von der Tablette eine Verminderung der Teilchengrösse möglich. Die so vergrösserte Oberfläche könnte, wie beim Verreiben, eine kinetische Begünstigung der fest-fest Phasenumwandlung bewirken und zu der beobachteten Peakverkleinerung der als modifikationsspezifisch geltenden "onset points" führen, ohne dass eine "echte Transformation" beim Tablettieren stattgefunden hat.

Schlussfolgerungen

An den besprochenen Ergebnissen wird deutlich, dass vor unkritischen Interpretationen von DTA- und DSC-Ergebnissen bei polymorphen Substanzen eindringlich gewarnt werden muss. Dieser Satz erscheint häufig - jedoch ohne Spezifizierung - in der Literatur. Anhand unserer Experimente kann man für das polymorphe Phenobarbital feststellen, dass eine qualitative Identifizierung der verschiedenen Modifikationen möglich ist, sie aber nur unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Heizraten und möglichst im Vergleich zu Röntgenmessungen durchgeführt werden sollte.

Nicht zu vergessen ist, dass bei allen Messungen sämtliche Aufnahmeparameter angegeben werden sollten, um Vergleiche zu ermöglichen.

Ich möchte hiermit Herrn Professor Tissot für die Erlaubnis zur Benützung der DTA-Geräte (Mettler TA 2000 und FP 84, TA Microscopy Cell) danken.

KAPITEL V:

NEUE METHODIK FUR EINE BESSERE AUSWERTUNG DES EINFLUSSES DER POLYMORPHIE AUF DIE TABLETTENFESTIGKEIT

Einführung

Bei einer Untersuchung über den Einfluss der Polymorphie auf verschiedene Arzneiformen und ihre Eigenschaften müssen die äusseren Bedingungen so eingestellt werden, dass der Effekt einer unterschiedlichen Modifikation zum Ausdruck kommt und nicht auf eine Veränderung anderer Parameter zurückzuführen ist.

Beim Tablettieren findet man unabhängig von der Reproduzierbarkeit der Tabletten, sowie des anschliessenden Testverfahrens vor allem folgende Einflussgrössen:

- Pressdruck
- Porosität der Tablette
- Feuchtigkeit
- Partikelgrösse
- Kristallhabitus
- polymorphe Form.

Unser Ziel war es nun, diese variablen Grössen auf Kristallhabitus und polymorphe Formen zu reduzieren.

In der Kristallographie werden einzelne Kristalle untersucht, in der Materialkunde werden die Eigenschaften der Rohmaterialien in ihrer Ganzheit getestet, Rumpf (1965) veröffentlichte Versuche zum Verhalten von Partikeln bei der Zerkleinerung, indem er eine Einzelkornzerkleinerung beschreibt - es sollte darum auch möglich sein, ein Modell zu finden, die Bruchfestigkeit von Substanzen als stoffspezifische Grösse zu testen.

Die ideale Form einer kristallinen Substanz ist ein Einkristall. Dieser kristallisiert unter günstigen Bedingungen ohne Fehlstellen im Gitterbau. Stellt man nun jede Modifikation in ihrer reinsten

Form als Einkristall her, so hat man die idealen Bedingungen, um die Eigenschaften jeder Modifikation zu testen. Das einzige Problem ist, die Kristalle in der für die jeweilige Untersuchung notwendigen Grösse herzustellen. Für den Bruchversuch sollten die Kristalle mindestens 1 cm lang und genügend breit sein, damit sie nicht schon vor dem Bruchversuch infolge der notwendigen Manipulationen zerbrechen.

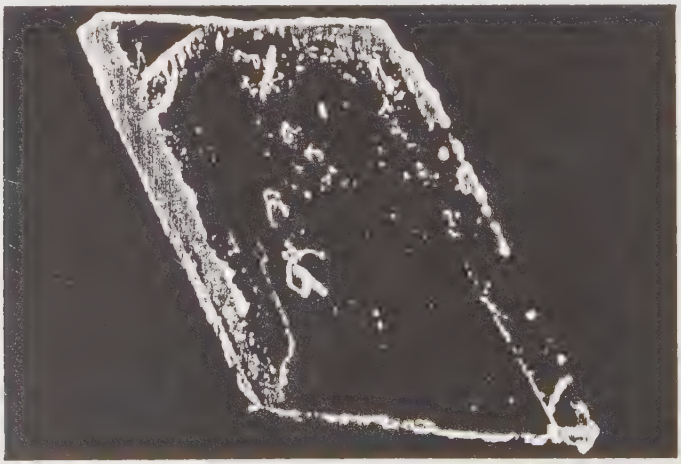
Als weitere Annäherung an die Tablettenform wäre eine einheitliche runde Form mit einer Porosität Null, wie wir sie in Versuchen mit KBr-Presslingen erhielten, wünschenswert.

Im folgenden sind Versuche zu diesen Modellverwirklichungen beschrieben.

2. Herstellung von Einzelkristallen

Aus ethanolischer Lösung wurden innerhalb von 3 bis 4 Monaten grosse Einzelkristalle der Modifikation II gezüchtet. Die Grösse betrug im Mittel 10 x 20 x 2 mm. In Abbildung 42 ist ein Beispiel dieser Modifikation II - Einzelkristalle abgebildet.

Abbildung 42 :Photo eines Einzelkristalls der Modifikation II



3. Fabrikation von Disks der reinen Modifikationen und des amorphen Zustands

Nach zahlreichen Vorversuchen konnte ein Verfahren entwickelt werden, nach dem der reine amorphe Zustand (a) in runder Form, sowie in tablettenförmigen Scheiben aus den jeweiligen Kristallmodifikationen (b) hergestellt wurden.

a) amorpher Zustand in Diskform

Die Ausgangssubstanz (Phenobarbital, Bayer D - Leverkusen No. Pt 943298 und Siegfried CH - Zofingen) wurde zwischen zwei dünnen Glaslamellen, die durch einen Abstandshalter auf einer bestimmten Höhe gehalten wurden, geschmolzen. Die Schmelze bildete durch die Kohäsionskräfte eine Art runde, flache Tropfen. Daraufhin wurde das Ganze schnell abgekühlt. Es entstand eine glasartige tablettenförmige Scheibe, die röntgenamorph war. Bei DSC-Untersuchungen erschienen exotherme Rekristallisationspeaks bei etwa 70°C bis 80°C.

b) Kristalline, tablettenförmige Scheiben

Die Substanz wurde wie zur Herstellung der amorphen Scheiben behandelt. Sie wurde zwischen zwei Glaslamellen geschmolzen und darauf nach drei verschiedenen Methoden auskristallisiert.

Methode 1:

Bei den ersten Versuchsserien wurde sofort nach dem Schmelzvorgang bei der jeweiligen Umwandlungstemperatur getempert. Die Umwandlung findet für Modifikation I bei etwa 150° bis 160°C statt, Modifikation II bildet sich bei 130° - 140°C und Modifikation III bei etwa 90°- 110°C.

Bei dieser Methode war es schwierig, die Dauer der Kristallisation zu bestimmen. Die Proben wurden daher 24 Stunden getempert. Es konnte die Auskristallisationszeit nicht beeinflusst werden, da die Keimbildung eine Zufallsgrösse war. Um die Scheiben in Bezug auf die Kristallisationszeit und damit auf die Art der Kristallbildung

besser reproduzieren zu können, wurde nach einer zweiten Methode gearbeitet.

Methode 2:

Bei dieser Art der Herstellung wurde die Schmelze abgekühlt, dabei entstand der amorphe Zustand. Dieser wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert. Danach wurden die Disks bei den jeweiligen Tempertemperaturen je nach Modifikation eine oder drei bis vier Stunden auskristallisiert.

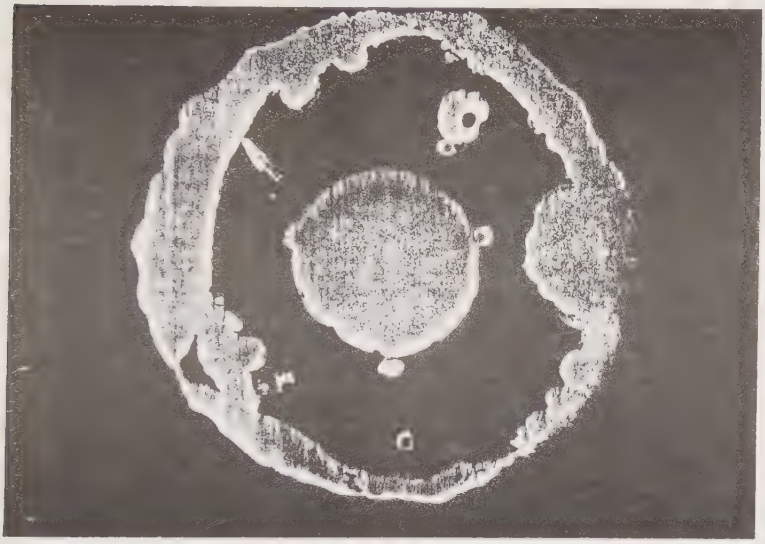
Bei dieser Methode wurden die Modifikationen I und II als reine Disks erhalten. Die Modifikation III bildete oft Mischkristallisate mit Modifikation II und anderen Modifikationen (z.B. IV). Aus diesem Grunde stellten wir die Modifikation III nach einer weiteren Methode her.

Methode 3:

Die Herstellung der Modifikation III war durch Kristallisation der amorphen Form bei Raumtemperatur möglich. Der vollständige Kristallisationsvorgang dauerte einige Tage. Ein Zwischenstadium dieser Umwandlung kann man auf der Abbildung 43 sehen.

Die amorphe Form erscheint auf dem Photo schwarz, die Kristallkeime weiss. Der Durchmesser betrug etwa 8-12 mm, die Höhe circa 1 mm.

Abbildung 43: Photo einer Scheibe hergestellt nach Methode 3 (Kristallisation der Modifikation III (weiss) aus der amorphen Form) (schwarz)



. Messung der Biegefestigkeit

Die maximalen Biegekräfte wurden an 19 "Einkristallen" der Modifikation II gemessen. Die grossen Kristalle zeigten bedingt durch ihre Ausmasse (20 x 10 x 2 mm) leichte Versetzungen und damit keine echten Einkristalle dar.

Die mittlere Biegefestigkeit betrug: 187 N/cm^2

n = 19

s = 40 N/cm^2

In Tabelle 15 sind die Biegefestigkeitswerte für die nach Methode 1 bis 3 (s. Teil 3) hergestellten Disks aufgeführt. Diese wurden aus den maximalen Biegekräften und dem Durchmesser, der Höhe der Disks, sowie der Stützweite der Abstandshalterung nach der in Kapitel II aufgeführten Formel berechnet.

Tabelle 15 : Biegefestigkeitswerte (in N/cm^2) der verschiedenen Phenobarbitalscheiben (V.K.)

	Modifikation I	Modifikation II	Modifikation III
Methode 1 (n = 5-8)	169 (29) 171 (46) 113 (25) 133 (42) 66 (20)	235 (26) 108 (60) 75 (11) 92 (21) 60 (24) 83 (18) 120 (15)	
Methode 2 (n =10-12)	71 (26) 66 (13)	66 (34) 82 (25)	187 (22) 233 (63)
Methode 3 (n =17)			567 (30)

Jede Scheibe wurde mittels DSC und Röntgenbeugung auf ihre Identität, d.h. auf die Modifikation untersucht.

In Tabelle 16 sind die Resultate dreier Versuchsserien mit amorphen Scheiben aufgeführt.

Tabelle 16: Biegefestigkeitswerte in N/cm^2 für die amorphe Form der Phenobarbitalscheiben

Serie	Biegefestigkeit (V.K.) (N/cm^2)	n
1	1006 (44)	16
2	1187 (44)	13
3	975 (49)	12

5. Diskussion der Resultate

Bei den erhaltenen Biegefestigkeitswerten kann eine grosse Varianzbreite festgestellt werden. Dies zeigt die Schwierigkeit, bei spröden Materialien und Substanzen stabile Bruchbedingungen und gleichmässige Bruchvorgänge zu erhalten.

Um diese unterschiedlichen Ergebnisse zu verstehen, muss man die innere Struktur der getesteten Scheiben und Einkristalle näher betrachten.

Bei allen Formen ist es aufgrund der Herstellungstechnik möglich, dass sich Mikrorisse an der Oberfläche bilden. Diese können eine Verminderung der Festigkeit zur Folge haben. Eine weitere Möglichkeit zur Herabsetzung des Bruchwertes und zur Erklärung der hohen Variationskoeffizienten liegt in der Bildung von Kristallen mit Gitterfehlstellen und anderen Kristallbaufehlern.

Diese Parameter erklären aber nicht die hohen Varianzen der Messserien. Diese sind vielmehr in der Erscheinungsform der Kristalle zu suchen, die im weiteren beschrieben wird.

Am Beispiel des vielfach untersuchten Quarz kann man versuchen, diese Abweichungen zu erklären. Werden verschiedene Orientierungen der Kristallebenen für den Bruchvorgang gewählt, so erhält man nach Newnham (1975), folgende Oberflächenenergiewerte:

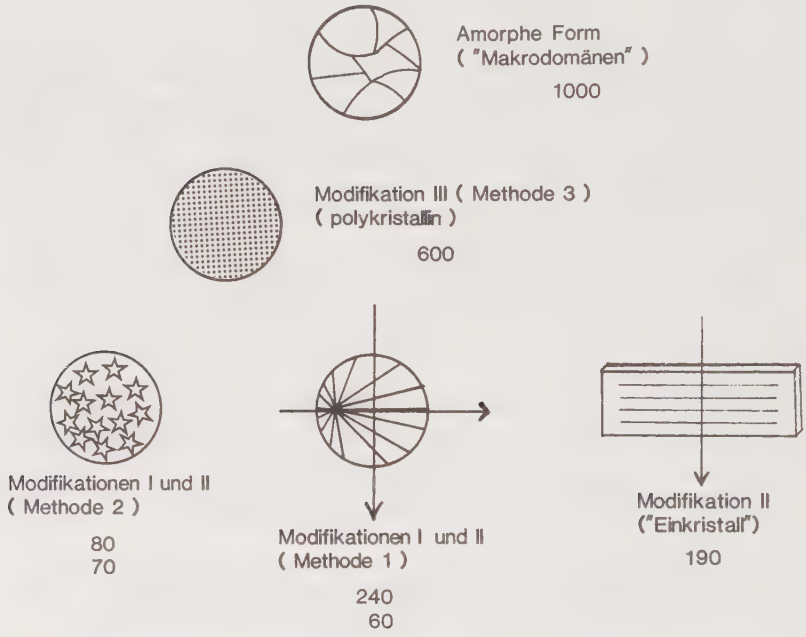
Orientierung der Kristallebene	Oberflächenbruchenergie ($mm \cdot N/m^2$)
$(11\bar{2}0)$	800
$(10\bar{1}1)$	500
$(10\bar{1}0)$	1000
polykristallin	4000

Verändert man den Bruchwinkel im Verhältnis zur Kristallebene, so erhält man Ergebnisse mit einer hohen Abweichung der Festigkeitswerte, die substanzspezifisch ist. Ein Bruch entlang der Vorzugs-

richtung ergibt niedere Werte, jeder andere Winkel erhöht die zum Bruch notwendigen Kräfte.

In Abbildung 44 sind die inneren Strukturen der produzierten Scheiben schematisch im Verhältnis zu ihren Biegefestigkeitswerten dargestellt.

Abbildung 44: Schema der inneren Strukturen der unterschiedlichen Phenobarbitalmodifikationen im Verhältnis ihrer Biegefestigkeitswerte (N/cm^2)



Nach Methode 1 (Schmelzen-Tempern) erhält man Scheiben, die an der Oberfläche deutliches Kristallwachstum zeigen (s. Abb. 44). Die Kristalle wachsen von einem Punkt aus strahlenförmig. Eine Veränderung des Bruchwinkels zur Kristallebene kann hier wie im angeführten Beispiel des Quarz entscheidenden Einfluss auf die

Bruchresultate bewirken. Ein Bruch in der Vorzugsrichtung zeigt niedere Biegefestigkeitswerte; ändert man die Lage, so kann man stark abweichende Ergebnisse erhalten.

Bei Scheiben nach Methode 2 (Schmelzen - rasches Abkühlen - Tempern bei der jeweiligen Umwandlungstemperatur) erhält man, wie in Abbildung 44 ersichtlich, kleinere Kristallgruppen, die dicht gepackt sind. Eine Veränderung der Kristallebenen während des Bruchversuchs wirkt sich nicht in solch drastischer Weise aus wie im Fall der nach Methode 1 hergestellten Disks. Zum einen existieren immer genügend Kristallite, die optimal für die Bildung einer Bruchfläche ausgerichtet sind, und zweitens bestehen zwischen kleineren Kristallen immer geringere Bindekräfte.

Methode 3 (Schmelzen -rasches Abkühlen - Kristallisation bei Raumtemperatur) ergibt polykristalline Scheiben der Modifikation III (siehe Abbildung 44). Unter dem Mikroskop waren keine Teilchen mehr sichtbar. Die hohen Biegefestigkeitswerte im Vergleich zu den gröber kristallinen Scheiben kann man beim Beispiel des Quarz wiederfinden.

Vergleicht man nun alle Disks, die nach den drei Methoden hergestellt wurden, so kann zwischen den Modifikationen I und II kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Diese zwei unterscheiden sich jedoch deutlich von den Disks der Modifikation III, welche die höchsten Werte ergibt.

Die amorphe Form hat "Makrodomänen" (siehe Abb. 44). Diese sind schwer zu brechen, denn die Bruchebenen bilden sich nur schwer und sind zudem nicht reproduzierbar. Dies erklärt die hohen Biegefestigkeitswerte mit ihren grossen Abweichungen.

Die Einkristalle der Modifikation II wurden immer in derselben kristallographischen Ebene gebrochen (siehe Abb. 44). Das Ergebnis befindet sich in derselben Grössenordnung wie die höchsten Biegefestigkeitswerte der entsprechenden kristallinen Scheiben.

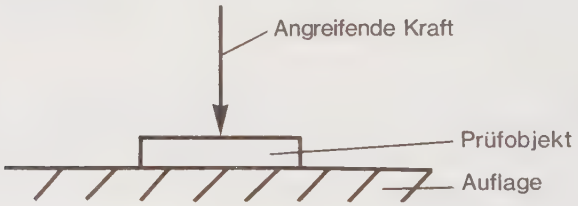
6. Härtebestimmung

In der Kristallographie und Metallurgie werden die reinen Kristalle/Metalle durch ihre Härte charakterisiert.

Da die Begriffe "Härte" und "Bruchfestigkeit" sehr oft verwechselt und dadurch falsch gebraucht werden, folgt eine kurze Definition der Härte:

Als Härte einer Substanz oder einer Tablette wird die Widerstandskraft der Oberfläche bezeichnet, die das Prüfobjekt gegen das Eindringen von spitzen oder kugelförmigen Dornen entgegenbringt. Dabei wird die der Prüfseite gegenüberliegende Fläche unterstützt (siehe Abb. 45).

Abbildung 45: Prinzip der Härtemessung



Die drei gebräuchlichsten Härtebestimmungen sind die Rockwell-, Brinell- und Vickersmethode. Während bei der Rockwellbestimmung eine methodenspezifische Einheit den Härtegrad ausdrückt, werden die Brinell- und Vickershärten in allgemein üblichen Druckeinheiten angegeben.

Bei der Bestimmung der Vickershärte wird eine pyramidale Diamantspitze mit genau definierten Ausmassen mit einer je nach Substanz zu variierenden Kraft eingedrückt. Danach werden die Diagonalen der

Druckmarkierung ausgemessen. Die Härte nach Vickers wird aus der Division der einwirkenden Kraft durch die Fläche der eingedrückten Marke berechnet (Gray, 1972). Die Messung der Brinellhärte erfolgt nach ähnlichem Prinzip. In diesem Fall werden aber keine Diamantspitze, sondern Kugeln verschiedener Durchmesser verwendet. Entsprechend berechnet sich die Härte aus der angewendeten Kraft dividiert durch die eingedrückte Fläche.

Bei der Messung der Rockwellhärte können je nach Gerät Kugeln oder Spitzen als Eindringobjekte verwendet werden.

Für unsere Versuche verwendeten wir die Mikrohärtebestimmung nach dem Vickersverfahren.

Die Testsubstanzen waren die grossen Kristalle von Phenobarbital Modifikation II, die polykristalline Modifikation III und die amorphe Substanz.

In Tabelle 17 sind die Vickershärten im Vergleich zu den entsprechenden Biegefestigkeiten dargestellt.

Tabelle 17: Vickershärten verschiedener Phenobarbitalformen im Vergleich zu ihren Biegefestigkeitswerten *

	Vickershärte (kp/mm^2) *	Biegefestigkeit (N/cm^2)
amorpher Zustand	10	1000
Modifikation III (polykristallin)	30	600
Modifikation II ("Einkristall")	40	200

* 1 kp/mm^2 ≙ 1000 N/cm^2

Die Messwerte wurden aus Serien von jeweils drei bis vier Proben ermittelt. Der Variationskoeffizient lag bei 2 % bis maximal 10 %. Zur besseren Veranschaulichung sind die Werte in der Tabelle gerundet.

Die erkennbare Verbindung zwischen Oberflächenhärte und Biegefestigkeit ist interessant. Modifikation II, welche die grösste Vickershärte aufweist, zeigt die niederste Biegefestigkeit. Dies spricht für einen spröden, harten Stoff. Der amorphe Zustand zeigt die geringste Härte und bricht bei der höchsten Biegekraft im Vergleich zu den übrigen Testsubstanzen. Daraus könnte man plastische Eigenschaften ableiten.

7. Schlussfolgerungen

Die angeführten Versuche zeigen, dass es auch im pharmazeutischen Bereich möglich ist, anhand von Modellen Eigenschaften von Arzneiformen polymorpher Substanzen zu testen. Es wurden grosse Kristalle der Phenobarbitalmodifikation II, Modifikation III in polykristalliner Form, der amorphe Stoff in runden Scheiben und tablettenförmige kristalline Disks in verschiedenen Modifikationen hergestellt.

Es konnte der Einfluss der Kristallgrösse, der Kristallform und des einwirkenden Bruchwinkels im Verhältnis zur Kristallebene der verschiedenen Modifikationen beobachtet werden.

Insgesamt zeigt die amorphe Form die höchste Biegefestigkeit und die niedrigste Mikrohärte.

Bei den Modifikationen I und II konnte kein statistischer Unterschied gefunden werden. Modifikation III zeigt im Vergleich dazu die höchsten Biegefestigkeiten.

Zwischen der Mikrohärte und der Biegefestigkeit konnte ein reziproker Zusammenhang festgestellt werden ($r = 0{,}9820$).

KAPITEL VI:

TABLETTENHERSTELLUNG UND UNTERSUCHUNG DER MECHANISCHEN EIGENSCHAFTEN

Im nachfolgenden Kapitel wird eine Prüfung der Aussagen, die aufgrund des Scheiben- und Einkristallmodells gemacht werden konnten, am praktischen Beispiel - den Tabletten - durchgeführt.

Die Tablettiereigenschaften wurden nach zwei Methoden bestimmt, anhand:

- der beim Komprimieren notwendigen Energien und
- des Kompaktierverhaltens nach der Heckel-Gleichung.

Zunächst werden die verwendeten Auswerteverfahren in Kürze beschrieben.

1. Bei der Tablettierung verwendete Auswertemethoden

Da vergleichbare Ausgangsbedingungen nötig waren, um das modifikationsspezifische Tablettierverhalten bestimmen zu können, wurde bei jeder Modifikation nach denselben Prinzipien vorgegangen.

1.1 Berechnung der Pulvermenge

Die Tablettenmasse wurde ausgerechnet, um eine theoretische Porosität Null zu erhalten. Sie wurde aufgrund folgender Formel ermittelt:

(Gl. 8)

$$m = \delta_w \cdot \frac{\pi \cdot d^2}{4} \cdot h$$

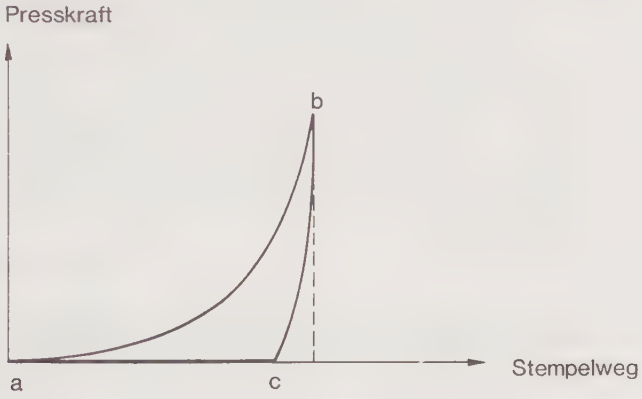
m = Masse; d = Stempeldurchmesser;
h = gewünschte Höhe; δ_w = wahre Dichte

1.2 Berechnung der Energiewerte

Krycer et al. (1982) halten eine Berechnung der Energiewerte beim Tablettieren für sinnvoller als den Vergleich der Pressdrucke, da die Ausgangspulver durch verschiedene Packungsdichten und unterschiedliche elastische und plastische Deformationseigenschaften bei gleichem Pressdruck unterschiedliche Energiemengen aufnehmen können.

Im weiteren wurden die Energiewerte für die Tabletten der drei verschiedenen Modifikationen nach der bei Doelker (1978) und Humbert-Droz et al. (1982 + 1983) aufgeführten Methoden bestimmt. Dabei wurde wie folgt vorgegangen. Die berechnete Tablettenmasse wurde für jede Tablette einzeln eingewogen. Es wurde ohne Schmiermittel und ohne weitere Zusätze auf einer instrumentierten Korsch EK-0 Exzenterpresse tablettiert. Der Pressdruck wurde für alle Modifikationen gleich eingestellt. Die Tablettenmaschine ist mit vier Dehnungsmesstreifen und zwei Weggebern ausgestattet. Somit können laterale, obere und untere Stempelkräfte sowie die Bewegungen des Unter- und Oberstempels verfolgt werden. Die Kraft- und Wegdaten wurden als Signale abgegeben und während des gesamten Vorgangs (dynamische Methode) alle 15 msec aufgezeichnet. Nach Verstärken und Übersetzen in digitale Werte wurden sie über einen Mikrokomputer (Rockwell AIM 65, Anaheim, USA) in eine alphanumerische Sprache übersetzt und auf Kassetten (Tektronix 4923, Beaverton, USA) registriert. Schliesslich wurden die Daten "off-line" durch einen Zentralkomputer (UNIVAC 1100) über ein Programm ausgewertet. In Abbildung 46 ist eine typische Kraft-Weg-Kurve beim Tablettieren dargestellt.

Abbildung 46 : Kraft-Weg-Verlauf beim Tablettieren



Die Oberstempelenergie (E_{OST}) berechnet sich aus dem Integral der Oberstempel-Kraft (F) von a (Beginn des Druckanstiegs) nach b (Maximum) w = Weg):

(Gl. 9)

$$E_{OST} = \int_{w_a}^{w_b} F_{OST} \cdot dw$$

Die Unterstempelenergie (E_{UST}) wird entsprechend ermittelt:

(Gl. 10)

$$E_{UST} = \int_{w_a}^{w_b} F_{UST} \cdot dw$$

Die Reibungsenergie (E_R) wurde unter Berücksichtigung des Ortes der Reibung mittels der Gleichung nach Juslin und Järvinen (Juslin, 1974; Järvinen und Juslin, 1974) errechnet:

(Gl. 11)

$$E_R = \int_{w_a}^{w_b} \{F_{OST} - (F_{OST} - F_{UST}) / \ln(F_{OST}/F_{UST})\} \cdot dw$$

Da bei der dynamischen Methode der Datenaufnahme sowie Kraftmessungen an drei Stellen der Matrize die Bewegungen des Ober- und Unterstempels aufgezeichnet werden, konnten weitere Pressgrössen berechnet werden.

1.3 Berechnung weiterer charakteristischer Pressgrössen

Als erstes wurde die elastische Rückdehnung aus der Höhe bei maximalem Pressdruck und 24 Stunden nach dem Ausstossen ermittelt (Armstrong et al., 1972).

Die Messungen des radialen Restdrucks, der Restkraft am Unterstempel und der Ausstosskraft ermöglichen Aussagen zum Eigenschmierungseffekt (da kein Schmiermittel verwendet wurde).

1.4 Bestimmung des Pressverhaltens nach der Heckel-Gleichung

Die Heckel-Gleichung erlaubt es, zwischen zwei Arten des Pressvorganges zu unterscheiden, dem Verdichten durch plastische Deformation und durch Bruch der Partikeln. Dabei wird dynamisch bei jeder Tablette mit ansteigendem Pressdruck das substanzspezifische Druckverhalten verfolgt. Die Heckel-Gleichung lautet:

(Gl. 12)

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = K \cdot P + A$$

wobei

$$A = \ln\left(\frac{1}{1-D_{o'}}\right) + B'$$

(Erklärung siehe Text und Abbildung 47)

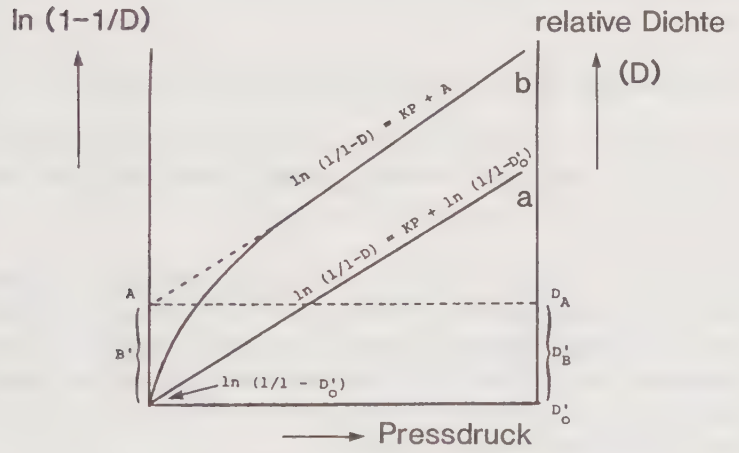
Die relative Dichte D wird aus dem Verhältnis der scheinbaren Dichte des Pulvers beim Pressdruck P und der wahren Dichte berechnet. Der Wert K stellt den Kehrwert des mittleren Fliessdruckes dar. D_o' ist die relative Dichte vor dem Verpressen und A die Ordinatendistanz bei einer Linearisierung der Kurve. In Abbildung 47 ist ein schematischer Kurvenverlauf für

a) eine plastische Deformation und

b) bruchartiges Verhalten

beim Pressvorgang dargestellt.

Abbildung 47 : Schematisches Verdichtungsprofil für plastische Deformation (a) und bruchartiges Verhalten (b) (nach Humbert-Droz et al., 1982)



Für einen Verpressvorgang mit plastischer Deformation entsteht im idealen Fall eine Gerade. Je weniger sich der Stoff plastisch verhält, desto gekrümmter ist der Kurvenbeginn.

Die relative Dichte D_o' ist diejenige, welche bei Druckbeginn gemessen wird. D_A errechnet sich aus dem Schnittpunkt der Heckel-Geraden mit der y-Achse. D_B' stellt die Differenz aus D_A und D_o' dar. Für plastische Deformation ergibt sie im Idealfall Null. Über den Kehrwert K lässt sich der mittlere P beim Verpressen ausrechnen.

Die Vorteile einer Berechnung des Tablettierverhaltens nach Heckel (1961 a + b) liegen sowohl darin, dass die hergestellten Tabletten ohne weiteres für nachfolgende Versuche verwendet, als auch, dass selbst schlechte Komprimate untersucht werden können. Dies veranlasste uns, die Heckel-Gleichung von den insgesamt mehr als 15 existierenden Pressgleichungen auszuwählen (Bals'hin, Cooper und Eaton, Kawakita, Leuenberger, Walker, usw.).

2. Herstellung der Phenobarbitaltabletten dreier Modifikationen

Um den Effekt der Polymorphie und des Habitus auf die Tabletteneigenschaften feststellen zu können, wurden Pressdruck, Feuchte und Pulvergrösse für jede Modifikation gleich gehalten.

Die Pulverfraktion 125-250 µm (Fritsch Analysette Typ 3502, D-Idar-Oberstein), wurde verwendet. Das Pulver wurde mindestens einen Monat bei 35 % relativer Feuchte gelagert - was den Raumbedingungen beim Tablettieren entsprach. Der Pressdruck wurde gewählt, bei dem es Tabletten von zufriedenstellender Qualität gab. Dieser lag bei unseren Bedingungen bei etwa 150 MPa.

2.1 Berechnete Pulvermengen

Bei Williams (1973a) waren die durch Kristalldaten der Röntgenanalysen berechneten wahren Dichten der drei Modifikationen des Phenobarbitals zu finden. Mithilfe des Beckman-Gaspyknometers konnten diese theoretischen Werte bestätigt werden.

Die wahren Dichten sowie die nach Gleichung 7 ausgerechneten Substanzmengen der drei Modifikationen sind in Tabelle 18 zu finden.

Tabelle 18: Wahre Dichten und nach Gleichung 7 errechnete Substanzmassen dreier Modifikationen des Phenobarbitals

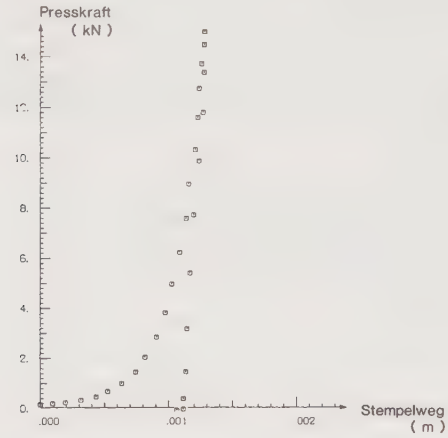
	Modifikation I	Modifikation II	Modifikation III
wahre Dichte (g/cm^3)	1,352	1,354	1,360
Masse (mg)	305,8	306,3	307,6

Beim Vergleich der wahren Dichten bestätigt sich die Beobachtung, dass die Modifikationen I und II sehr ähnlich sind.

2.2 Berechnung der Energiewerte

Für jede Tablette wurde ein Kraft-Weg-Diagramm aufgestellt. Die Abbildung 48 zeigt als Beispiel die entsprechende Kurve der Modifikation I.

Abbildung 48 : Kraft-Weg-Verlauf von Modifikation I



Aus den Gleichungen 9, 10 und 11 wurden die Unter(E_{UST}) und Oberstempelarbeit (E_{OST}), sowie die Reibungsenergie (E_R) berechnet.

In Tabelle 19 sind die entsprechenden Energiewerte bei einem Pressdruck von 158 MPa für die drei Modifikationen zusammengestellt.

Tabelle 19 : Energiewerte für Phenobarbitaltabletten (J) bei 158 MPa

	Modifikation I	Modifikation II	Modifikation III
E_{OST}	4,7	4,8	4,0
E_R	0,77	0,86	0,56
E_{UST}	3,2	3,2	2,9

Die Modifikation III unterscheidet sich deutlich von den Modifikationen II und I. Die Energiewerte sind bei gleichem Pressdruck bei Modifikation III niederer, die Reibung geringer.

2.3 Berechnung charakteristischer Pressgrössen

Als weitere Pressgrösse wurde die elastische Rückdehnung berechnet. Wie in Tabelle 20 ersichtlich ist, hebt sich auch hier die Modifikation III mit einem deutlich niedrigeren Wert von den Modifikationen I und II ab, dadurch ist die geringere Deckelneigung dieser Modifikation erklärbar.

Tabelle 20: Charakteristische Pressgrössen bei 158 MPa

	Modifikation I	Modifikation II	Modifikation III
Rückdehnung (%)	10,5	11,3	7,1
radialer Restdruck (MPa)	9,7	9,3	16,1
Restkraft (UST) (N)	685	634	1114
Ausstosskraft (N)	706	661	1150

Der radiale Restdruck weist für Modifikationen I und II ähnliche Werte auf, bei Modifikation III liegt er wesentlich höher. Ebenso verhalten sich die Restkraft am Unterstempel, sowie die Ausstosskraft.

Die Modifikation III zeigt also insgesamt den geringsten Eigenschmierungseffekt.

Laut Führer (1970) hat es sich gezeigt, dass der Restdruck normalerweise weniger als 5 % des Kompressionsdruckes beträgt. Dies ist bei unseren Versuchen ebenfalls der Fall.

Eine ausführliche Untersuchung zur Interpretation des Verhaltens der radialen und axialen Pressdrucke beim Komprimieren findet man bei Windheuser et al. (1963). Die Autoren stellen fest, dass sich bei einem schlecht fliessenden Pulver das Verhältnis dieser beiden Pressdrucke deutlich vom Idealwert eins unterscheidet. Eine ungünstige Kristallform, die zum Deckeln der Tabletten führen kann, zeigt denselben Effekt. Dabei sei der Prozess unabhängig von der Teilchengrösse - es wurde allerdings nur beim kubischen, isotropen Natriumchlorid überprüft. Berechnet man das Verhältnis des maximalen radialen zum axialen Pressdruck, so erhält man für unsere drei Modifikationen folgende Werte:

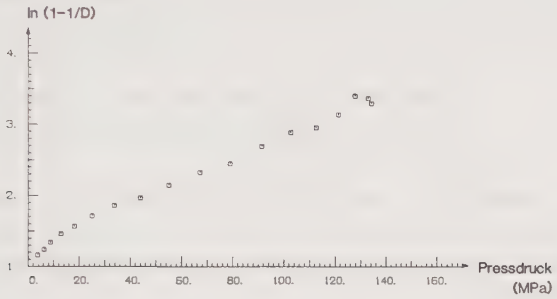
Modifikation I : 0,66
Modifikation II : 0,73
Modifikation III : 0,76

Windheuser et al. (1963) haben neben anderen organischen und anorganischen Substanzen auch das Verhalten des Phenobarbitals untersucht. Berechnet man das Verhältnis ihrer radialen zu axialen Pressdrucke im günstigsten Falle, so erreicht man unsere Werte der Modifikation I. Da sich bei unseren Messungen eine Erhöhung dieses Quotienten von Modifikation I nach Modifikation III feststellen lässt, lässt sich bei dieser Bestimmungsmethode das bessere Pressverhalten der Modifikation III zeigen.

2.4 Heckelkurven

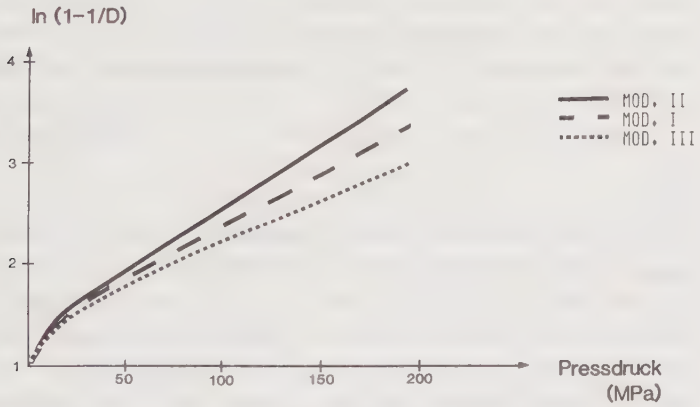
Abbildung 49 veranschaulicht die kontinuierlich unter Druck aufgenommene Heckelkurve am Beispiel einer Tablette der Modifikation I.

Abbildung 49 : Heckelkurve von Modifikation I



In der nachfolgenden Abbildung (Abb. 50) sind die Heckelkurven der drei Modifikationen zusammengefasst.

Abbildung 50: Heckel-Diagramm für Phenobarbital Modifikationen I, II und III



Die Modifikation II zeigt die steilste Kurve und Modifikation III die flachste.

Die aus den Kurven berechneten relativen Dichten und der mittlere Fliessdruck sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Mittlerer Fliessdruck und relative Dichten bei 158 MPA

	Modifikation I	Modifikation II	Modifikation III
Py =1/K (MPa)	107	80	130
D_A	0,728	0,719	0,756
D_o'	0,491	0,507	0,580
D_B'	0,237	0,212	0,176

Die Modifikation II mit ihrer grössten Steigung resultiert im niedersten Wert für den mittleren Fliessdruck. Je steiler die Gerade ist, desto geringer ist der Wert des Fliessdruckes und umso grösser ist die plastische Deformation. In der Tabelle erkennt man, dass die Modifikation III mit 130 MPa das am wenigsten als plastisch zu bezeichnende Verhalten zeigt. Für die Werte der relativen Dichte D_B' zeigen alle drei Modifikationen einen von Null abweichenden Wert.

Dadurch, dass die Heckel-Kurve kontinuierlich unter Druck aufgenommen wurde, ist die Methode in Bezug auf die Elastizität limitiert. Trägt man diesem Einfluss Rechnung, so erkennt man an der elastischen Rückdehnung der Modifikation, dass die nach der Heckelbestimmung erhaltene Aussage bestehen bleibt (vgl. Tabelle 20). Die Rückdehnung wurde mithilfe der 24 Stunden nach der Tablettierung gemessenen Steghöhen berechnet.

Anhand der hohen Werte für die mittleren Fliessdrucke kann festgestellt werden, dass bei allen drei Modifikationen des Phenobarbitals beim Tablettieren nicht nur plastische Deformationen, sondern auch Bruchvorgänge stattfinden.

Aufgrund der Verhältnisse von axialem und radialem Pressdruck und der Heckeldiagramme wurde das von Führer (1978) beschriebene unterschiedliche Kompressionsverhalten von polymorphen Stoffen für das Phenobarbital bestätigt.

3. Untersuchung der mechanischen Eigenschaften

Zur Bestimmung der modifikationsspezifischen mechanischen Eigenschaften wurden die Tabletten einen Tag nach ihrer Herstellung auf ihre Biege- und Druckfestigkeit untersucht. Zur weiteren Charakterisierung wurde der Quotient der beiden berechnet und eine Härtebestimmung durchgeführt.

3.1 Bestimmung der Biegefestigkeit und der dazugehörenden Brucharbeit

Zur Prüfung der Biegefestigkeit wurde das entwickelte Testgerät verwendet (siehe Kapitel II, Teil 2). Die Geschwindigkeit der Wegzunahme wurde auf 0,3 mm/min eingestellt.

Die Auswertung der Biegefestigkeit erfolgte wie in Kapitel V.

a) erste Versuche

Geprüft wurden in einer ersten Messreihe die Tabletten der Modifikationen I und II. Die Ergebnisse für die berechneten Biegefestigkeitswerte und die Brucharbeit sind in Tabelle 22 zu finden.

Tabelle 22: Werte für die Biegefestigkeit und die Brucharbeit von Modifikationen I und II

	Biegefestigkeit (N/cm^2) (V.K.)	Brucharbeit (N·mm) (V.K.)	Pressdruck (MPa)
Modifikation I (n = 22)	189 (20)	0,042 (12)	134
Modifikation II (n = 20)	148 (19)	0,037 (15)	138

Auf den ersten Blick scheint sich sowohl die Biegefestigkeit als auch die entsprechende Brucharbeit bei den beiden Modifikationen signifikant zu unterscheiden. Schaut man das Bruchverhalten der Tabletten genauer an, so stellt man verschiedene Vorgänge fest. Die Tabletten der Modifikation II weisen alle drei bis vier Bruchteile auf, wobei das dritte und vierte Bruchstück beim Bruch an der Tablettenoberfläche als Deckel "absplittert". Die Komprimate zeigten also bei einer Belastung deutliche Deckeltendenz. Bei der Modifikation I wurde dieses Phänomen nur in 5 von 22 Fällen beobachtet.

Eine Erhöhung der mittleren Biegefestigkeiten und der korrespondierenden Energiewerte könnte also durch die "Deckel"erscheinung beim Bruch hervorgerufen werden. Um dies zu überprüfen, wurden detaillierte Versuche durchgeführt.

b) Differenzierte Biegefestigkeitsbestimmung

Geht man von der Annahme aus, dass beim Tablettieren die obere Hälfte stärker beansprucht wird (Blaey et al. 1971), so müssten je nach Messung bei der Unter- und Oberseite der Tablette unterschied-

liche Werte resultieren. Aus diesem Grunde wurde der folgende Biegetest so ausgeführt, dass einmal die als Tablettenunterseite gekennzeichnete Fläche dem Kraftangriff ausgesetzt war, und einmal die Tablettenoberseite oben lag. In Tabelle 23 sind die Resultate sowie die jeweiligen Mittelwerte aller Messungen nebst Variationskoeffizienten aufgelistet.

Tabelle 23: Bruchverhalten der Tabletten aus Modifikationen I, II und III mit Ober- und Unterseite der Komprimate als Bruchangriffsflächen (bei einem mittleren Pressdruck von 155 MPa)

	Unterseite (N/cm^2) (V.K.)	n	Oberseite (N/cm^2) (V.K.)	n	Mittelwert (N/cm^2) (V.K.)	n
Modifikation I	103 (11)	6	142 (17)	6	123 (22)	12
Modifikation II	115 (11)	8	146 (11)	8	131 (16)	16
Modifikation III	232 (14)	4	226 (11)	6	229 (12)	10

Schaut man sich nun die Bruchstücke dieser Versuchsreihen an, so findet man besonders bei den Tabletten der Modifikationen I und II mit der Unterseite als Angriffsfläche oben drei bis vier Bruchteile. Bei einem Bruchversuch durch Biegung wird die unten liegende Oberfläche stärker beansprucht. Zeigt diese beim Bruch "Deckeltendenzen", so können - wie beobachtet - niederere Biegefestigkeit resultieren als im umgekehrten Falle. Da die Häufigkeit der "Deckelerscheinungen" beim Bruch für Modifikationen I und II

vergleichbar war, wurden in dieser Versuchsreihe für die beiden exponierten Flächen keine signifikant unterschiedlichen Werte gefunden.

Die Modifikation III zeigt im Vergleich dazu für die Unterseite einen leicht erhöhten Wert gegenüber der Tablettenoberseite als Angriffsfläche beim Bruch. Dieses könnte durch eine an der Tablettenoberseite verstärkte elastische Rückdehnung beim oder nach dem Ausstossen aus der Matrize bedingt sein. Der Mittelwert und die Einzelwerte dieser Modifikation unterscheiden sich deutlich von den Modifikationen I und II.

Ritter und Sucker (1980a) beschreiben, dass das Deckeln nur auftritt, wenn die plastische Deformation grösser ist als die interpartikulären Bindekräfte. Bei Interpretation der Deckelkurven zeigten die Modifikationen I und II gegenüber der Modifikation III ein plastischeres Verhalten. Die Theorie von Ritter und Sucker ist also auf unser Beispiel anwendbar.

Im Grenzfall des Deckelns, wenn die Tablette ganz und einheitlich erscheint, beim Bruch aber Deckel absplittern, kann eine genaue Beobachtung des Bruchvorganges nach dem oben ausgeführten Testverfahren Aussagen zur Deckeltendenz erleichtern. Ein Vergleich der Biegefestigkeiten der drei Modifikationen ist aufgrund der beim Bruch nicht deckelnden Lagen möglich. Dies war der Fall, wenn die Oberseite der Tabletten als Krafteingriffsfläche diente. Dabei zeigt Modifikation III eindeutig den höchsten Wert.

c) Bruchkurvenverlauf

Der Verlauf der Bruchkurve beim Biegetest war im Falle der Phenobarbitaltabletten dem der Kaliumbromidpresslinge (siehe Kap. II, Teil 3) ähnlich. Es waren vor dem eigentlichen Bruchmaximum zumeist ein bis zwei Stufen zu erkennen. Diese könnten wie beim Kaliumbromid durch eine Primär-, Sekundärrissbildung und den Deckelvorgang während des Bruches begründet sein. Bei Modifikation III war wie erwähnt nur die Rissbildung am Bruchvorgang beteiligt.

3.2 Prüfung der Druckfestigkeit

Mithilfe des zweiten Einbauteils unseres Gerätes wurde die Druckfestigkeit der Tabletten bestimmt. Die Druckfestigkeitswerte (N/cm^2) der drei Modifikationen waren folgende:

Modifikation I	29	(V.K. = 15%, n = 12)
Modifikation II	31	(V.K. = 24%, n = 12)
Modifikation III	95	(V.K. = 19%, n = 11)

Auch hier zeigen Modifikationen I und II ähnliche Resultate. Die Modifikation III weist die höchsten Werte sowie keine Deckelerscheinungen beim Bruch auf. Die Modifikationen I und II zeigten des öfteren drei oder vier Bruchstücke, wobei manchmal sogar ein ganzer Deckel beim Bruchvorgang abgelöst wurde.

3.3 "Bruchquotient" = Quotient aus Biege- und Druckfestigkeit

Wie im allgemeinen Teil zur Bruchfestigkeit beschrieben, kann aus der Division der Biege- durch die Druckfestigkeit eine Grösse berechnet werden, die Aussagen zur Deckeltendenz zulässt. In Tabelle 24 sind die Ergebnisse dieser Berechnungen zusammengestellt.

Tabelle 24: Berechnung der Bruchquotienten für Phenobarbitaltabletten aus Modifikationen I, II und III

	Biegefestigkeit (N/cm^2) (V.K.)	n	Druckfestigkeit (N/cm^2) (V.K.)	n	Bruchquotient
Modifikation I	123 (22)	12	29 (15)	12	4,2
Modifikation II					
1. Serie	131 (16)	16	31 (24)	12	4,2
2. Serie	150 (15)	10	41 (8)	8	3,7
Modifikation III	229 (12)	10	95 (19)	11	3,2

Im idealen Falle einer kubischen Ausgangssubstanz beträgt der Quotient wie beim Beispiel des Kaliumbromids (in Kapitel II, Teil 3) bei gleicher Biege- und Druckfestigkeit den theoretischen Wert 1. Für die getesteten Elcema^{R}-Tabletten wurden Werte zwischen 2,7 und 3,1 errechnet (Kapitel II, Teil 4). Die Tabletten zeigten absolut kein Deckeln. Nimmt man daher die Cellulosewerte als Richtlinie und vergleicht sie mit der Reihe der Phenobarbitaltabletten, so kommt die Modifikation III diesen eindeutig am nächsten. Die Beobachtungen des guten Bruchverhaltens dieser Modifikation werden damit durch das errechnete Verhältnis von Biege- zu Druckverhältnis bestätigt. Bei der Modifikation II sind die Ergebnisse der 2. Messreihe deutlich besser als die der ersten. Dies kann durch das beobachtete Bruchverhalten bestätigt werden. Die erste Messreihe von Modifikation II sowie die Serie der Modifikation I deuten auf gleiches Bruchverhalten hin. Bei beiden wurden die meisten Deckelerscheinungen beim Bruch beobachtet; man berechnet für sie die höchsten Werte, also die grösste Deckeltendenz.

Modifikation III ragt in diesem Versuch durch ihre geringste Deckeltendenz hervor.

3.4 Härtebestimmung

Wie bei Ridgway, Glasby und Rossner (1969), Ridgway, Shotton und Glasby (1969) sowie Ridgway, Lazaron und Thorpe (1972) wurden Versuche zur Messung der Vickershärte der Tablettenoberflächen durchgeführt. Für die Tabletten der drei Modifikationen wurden die in Tabelle 25 aufgeführten Vickershärten gemessen.

Tabelle 25 : Vickershärten (kp/mm^2) der Phenobarbitaltabletten Modifikationen I, II und III (V.K.)

	Modifikation I	n	Modifikation II	n	Modifikation III	n
Tabletten-oberseite	25,4 (9)	4	23,3 (3)	3	22,2 (12) 21,7 (18) 19,7 (33)	3 3 2
Tabletten-unterseite	———		18,3 (15)	4	22,6 (8)	3

Bei einem Blick durch das Messmikroskop kann man feststellen, dass man bei dieser Methode die teils zerbrochenen, teils senkrecht eingebetteten Partikeln der Ausgangssubstanz oder die Poren der Tabletten als Eindringfläche verwendet. Es werden also dadurch, dass die Dornspitze einen Bereich von etwa 20 x 20 µm erfasst, kleine Kristalle oder Kristallspitzen und nicht die "echte" Oberflächenhärte gemessen. Die Mikrohärten und besonders die Standardabweichungen variierten schon bei Veränderung der Eindringfläche

(z.B. Modifikation III Oberseite). Dazu kommt, dass es äusserst schwierig ist, auf der weissen, glänzenden Tablettenoberfläche die Einkerbung auszumessen. Bei der Unterseite der Tablette der Modifikation I war dies sogar unmöglich.

Die gemessenen Härtewerte können also nicht als repräsentativ angesehen werden und folglich auch nicht interpretiert werden. Für einen reproduzierbaren, aussagekräftigen Test der Oberflächenhärte sollte ein grösserer Eindringstempel oder eine Kugel mit grösserem Durchmesser verwendet werden. Man könnte dafür wie in Teil 1 des zweiten Kapitels vorgeschlagen den entwickelten Bruchtester umbauen.

3.5 Transformation beim Tablettieren

Untersucht man modifikationsspezifische mechanische Eigenschaften einer Substanz, so muss man unbedingt überprüfen, ob die anfangs eingesetzten Modifikationen auch nach der Tablettierung vorliegen, oder ob sich diese beim Komprimiervorgang infolge von Druckanwendung und Erwärmen der Tablette verändert haben.

Die Tabletten wurden mit Hilfe von DSC- und Röntgenmessungen, sowie im Einzelfall IR-Spektroskopie an vier Stellen der Tablette (unten, oben, Mitte, Rand) auf eine mögliche Transformation untersucht. Die Resultate und ihre Hintergründe, sowie weitere erklärende Versuche dazu sind in Kapitel IV beschrieben.

4. Schlussfolgerung

In diesem Kapitel wurden vergleichbare Tabletten der drei verschiedenen Modifikationen des Phenobarbitals hergestellt. Die Tablettierbarkeit wurde anhand der Kompressionskurven, wie Kraft-Weg-Verlauf, radiale und axiale Pressdrucke, sowie der Heckelgleichungen ausgewertet. Es wurden je nach Modifikation unterschiedliche Eigenschaften gefunden. Bei der Untersuchung der mechanischen Eigenschaften - Biege- und Druckfestigkeit, Bruchverhalten - wurden ebenfalls charakteristische Merkmale pro Modifikation entdeckt. Die Modifikation III des Phenobarbitals zeigte sowohl beim Tablettieren als auch beim Bruch die besten Eigenschaften.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Polymorphie auf die Tablettierbarkeit und die mechanischen Eigenschaften von Tabletten zu überprüfen. Nach einer einführenden Literaturzusammenfassung über die Theorie und die möglichen Auswirkungen unterschiedlicher Kristallformen einer Substanz (Kapitel I) werden im zweiten Kapitel die unterschiedlichen Prüfverfahren zur Bruchfestigkeit vorgestellt. Danach wird ein neu entwickelter Apparat zur Messung von Biege- und Druckfestigkeit beschrieben. In den nachfolgenden Versuchen wird die Arbeitsweise des Gerätes getestet und eine optimale Einstellung gefunden. An zwei Modellsubstanzen wird das Gerät auf seine Parameter geprüft: 1) isotropes Kaliumbromid, das in einer hydraulischen Presse zu klaren Scheiben komprimiert wurde. Die Presslinge ergaben identische Biege- und Druckfestigkeitswerte. 2) Elcema^{R}-G250-Tabletten, welche entsprechend ihrem anisotropen Charakter unterschiedliche Druck- und Biegefestigkeitswerte zeigen.

In Kapitel III werden die Herstellung und Charakterisierung der verschiedenen verwendeten Phenobarbitalmodifikationen beschrieben.

Im darauffolgenden Kapitel (IV) werden die Einflussmöglichkeiten auf den Kurvenverlauf bei der dynamischen Thermoanalyse sowie die Grenzen dieser Analysenmethode, besonders hinsichtlich einer mechanischen Vorbehandlung des polymorphen Pulvers, diskutiert. Eine quantitative Bestimmung der DSC-/DTA-Peaks scheint beim polymorphen Phenobarbital nicht möglich; eine qualitative Auswertung sollte nur unter Berücksichtigung des Verhaltens bei verschiedenen Heizraten gemacht werden. Es wird deutlich, dass bei polymorphen Arzneistoffen mindestens zwei Verfahren zur Untersuchung herangezogen werden müssen, unter denen eine die Röntgenmethode sein sollte.

Nachdem nun die Identifizierung der unterschiedlichen Modifikationen zuverlässig möglich und ein Bruchgerät mit hoher Empfindlichkeit und guter Reproduzierbarkeit geschaffen ist, wird der Einfluss der kristallographischen Eigenschaften eines Pulvers auf die Bruchfestigkeit und Härte von Tabletten untersucht. Es werden tablettenförmige hohlraumfreie Scheiben der verschiedenen Modifikationen nach

unterschiedlichen Methoden, sowie "Einkristalle" und der amorphe Zustand hergestellt (Kapitel V). Diese werden einem Biegetest, sowie einer Härteprüfung unterworfen. Es konnte festgestellt werden, dass die Kristallgrösse sowie der Habitus der Kristalle deutlichen Einfluss auf die Brucheigenschaften haben. Je nach dem Verhältnis des einwirkenden Bruchwinkels zur Kristallebene wurden verschiedene Bruchfestigkeiten gemessen. Unterscheiden sich die kristallographischen Modifikationen einer Verbindung in ihrem Habitus, so brechen sie unter verschiedenen Bruchkräften. Die Kristallmorphologie ist folglich für die pulverspezifischen Eigenschaften ausschlaggebend. Die Prüfung des Verhaltens und der Eigenschaften von Monokristallen oder Scheiben der verschiedenen Modifikationen kann also helfen, besonders bei schwer zu tablettierenden Stoffen Probleme der Tablettierung, Tabletteneigenschaften, wie Bruchfestigkeit und Freisetzung, besser verstehen zu lernen und eventuell durch den Einsatz einer anderen Ausgangsmodifikation zu lösen. Die Ergebnisse des "Einkristall"-/Scheibenmodellversuches zeigen eine deutlich bessere Bruchfestigkeit der Modifikation III des Phenobarbitals gegenüber den Modifikationen I und II.

Dies wird in Kapitel VI beim Test der Tabletten der jeweiligen Modifikationen bestätigt. Dabei wird sowohl bei Berechnung des Quotienten aus Biege- und Druckfestigkeit als auch bei Betrachten des Vorganges die erhöhte Deckeltendenz der Modifikationen I und II gegenüber Modifikation III deutlich. Auch bei der Tablettierbarkeit zeigt die Modifikation III deutlich Vorteile gegenüber den Modifikationen I und II. Da diese Modifikationen normalerweise als reine Stoffe oder Mischung im Handel als "Phenobarbital" erhältlich sind, hat es sich gelohnt, den Einfluss der Polymorphie auf die Tablettier- und Tabletteneigenschaften zu untersuchen.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann vorgeschlagen werden, bei Phenobarbital die aus der amorphen Form hergestellte Modifikation III wegen ihrer besseren Tablettierbarkeit und der daraus resultierenden guten Tabletteneigenschaften vorzugsweise zum Tablettieren einzusetzen.

RESUME ET CONCLUSIONS GENERALES

Le but de ce travail était d'examiner l'influence du polymorphisme sur le comportement à la compression des poudres et sur les propriétés mécaniques des comprimés. Le premier chapitre est consacré à un condensé de la littérature concernant la théorie, ainsi que les implications technologiques et biopharmaceutiques de la forme cristalline d'une substance.

Le deuxième chapitre résume différentes méthodes de détermination de la résistance à la rupture des comprimés. Un nouvel appareil pour la mesure de la résistance à la flexion et à l'écrasement est décrit. Divers essais servent à tester le fonctionnement de l'appareil ainsi qu'à déterminer un règlage optimal. Pour analyser les paramètres propres à l'appareil, deux substances de références sont examinées:

1) le bromure de potassium, isotrope, est comprimé à l'aide d'une presse hydraulique; les disques formés présentent des valeurs identiques de résistance à la flexion et à l'écrasement;

2) avec l'Elcema ^{R} G 250, les comprimés obtenus sur machine excentrique présentent des valeurs différentes pour la résistance à l'écrasement et à la flexion, ce qui confirme leur caractère anisotrope.

Le chapitre III décrit la fabrication et la caractérisation des différentes modifications du produit polymorphe retenu, le phénobarbital. Le chapitre suivant (IV) traite des multiples facteurs susceptibles de modifier les diagrammes de thermoanalyse. Les limites de cette méthode sont discutées dans le cas d'un traitement mécanique de l'échantillon polymorphe. Les résultats montrent qu'une détermination quantitative des pics de DSC/DTA est impossible; de plus, une évaluation qualitative devrait tenir compte de l'influence des différentes vitesses de chauffage. De ces essais, il découle qu'il est absolument nécessaire, dans le cas d'un médicament

possédant des formes polymorphes, d'utiliser au moins deux méthodes d'analyse dont la diffraction des rayons X.

Cette possibilité d'identifier d'une manière certaine les différentes modifications et l'utilisation d'un appareil de mesure des propriétés mécaniques possédant une grande sensibilité et une bonne reproductibilité ont permis d'examiner l'influence de la cristallographie des poudres sur la résistance mécanique des comprimés. Des disques de porosité zéro ont été fabriqués avec les diverses modifications et l'état amorphe selon différentes méthodes, ainsi que des cristaux uniques (chapitre V). Les disques ont été soumis à un test de flexion ainsi qu'à une détermination de dureté. La constatation qui en résulte est que la taille des cristaux ainsi que leur habitus ont une influence significative sur les propriétés de rupture. La modification de l'angle de fracture sur le plan cristallin entraîne des différences de résistance à la rupture. De plus, si les diverses modifications ne possèdent pas le même habitus, la force de rupture sera différente. La morphologie des cristaux est par conséquent décisive pour les propriétés spécifiques des poudres.

L'examen du comportement et des propriétés des monocristaux, ainsi que des disques des diverses modifications d'une substance peut aider à comprendre les problèmes de compression, comme la résistance à l'écrasement ou la dissolution des comprimés. Ces problèmes sont souvent rencontrés avec des substances difficiles à comprimer, mais qui pourront être probablement résolus en utilisant une autre modification. Les résultats des expériences avec les monocristaux et les disques montrent une meilleure résistance à la rupture pour la modification III du phénobarbital par rapport aux modifications I et II.

Ceci est confirmé au chapitre VI par les tests effectués avec les comprimés faits à partir des modifications correspondantes. Une tendance plus élevée au décalottage est observée avec les modifications I et II qu'avec la modification III, soit qu'on calcule le quotient de la résistance à la flexion sur la résistance à l'écrasement, soit que l'on observe les résultats de rupture. L'avantage de

la modification III par rapport aux deux autres modifications est également visible lors de la compression. En effet, les produits du commerce sont constitués soit d'un mélange des deux modifications, soit de la seule modificaion I ou II. Il peut donc être important de mettre en évidence l'influence du polymorphisme sur les propriétés de compression des poudres et des comprimés obtenus.

L'ensemble des résultats obtenus pour le phénobarbital, qu'il s'agisse de la compression de la poudre ou des propriétés mécaniques des comprimés réalisés, montre que la modification III, obtenue à partir de la forme amorphe, est la plus favorable d'un point de vue technologique.

GERÄTETEIL

Kapitel II

In den vorgestellten Bruchtester wurden folgende Teile eingebaut bzw. angeschlossen:

- Piezokristallquarzaufnehmer: Kistler, Typ 5007, CH-Winterthur
- dazu Ladungsverstärker: Kistler, Typ 9203, CH-Winterthur
- Motor: Faulhaber, 34 PG Planetengetriebe, D-Schönaich
- Spitzenwertspeicher: Hottinger-Baldwin, Sp 3540A, D-Darmstadt
- Potentiometerschreiber: Perkin-Elmer, Modell 56, CH-Küsnacht
- UV-Schreiber: Bryan Southern Instruments, Modell 40 000, GB-London

Zur Auswertung der Diagramme wurde verwendet: Mikrometerschraube: Tesa, Schweiz, Genauigkeit 0,02 mm

Herstellung der KBr-Presslinge mittels:

- hydraulischer Presse für IR-Presslinge, Perkin Elmer, CH-Küsnacht

Herstellung der Elcema ^{R}-Tabletten mittels:

- instrumentierter Exzenterpresse: Korsch EK-0, D-Berlin

Kapitel III

Elementaranalyse: Carlo-Erba, Modell 1104, I-Milano

Massenspektrum: AIE, MSG, GB-Manchester

IR-Spektroskopie: Perkin-Elmer, Modell x 98, CH-Küsnacht

Polarisationsmikroskop: Leitz, Modell 761070, Wetzlar

Thermische Differenzanalyse:

- DTA-Gerät: Netzsch Gerätebau, Modell 404S/3, Typ G.236.0, D-Selb
- DSC-Gerät: Perkin-Elmer, DSC-4, CH-Küsnacht

Röntgenbeugung:

- Zählrohraufnahmen : Philips-Pulverdiffraktometer, D-Kassel
- Guinier-Methode : Philips-Pulverdiffraktometer PW 1720, CH-Zürich

Bestimmung der UV-Absorption (bei Löslichkeitsbestimmung):
Pye-Unicam EP-8-100, GB-Cambridge

Kapitel IV

DTA-Gerät: Mettler, TA 2000, CH-Volketswil

DSC-Gerät: Perkin-Elmer, DSC-4, CH-Küsnacht

DTA-Mikroskop: Mettler, FP-84, TA Microscopy Cell, + Leitz-Mikroskop

DTA-Thermogravimetrie: Mettler 1, CH-Volketswil

Kapitel V

Mikrohärtebestimmung nach der Vickersmethode: Durimet mit Digital-auswertung, Leitz, Wetzlar.

Kapitel VI

Tablettiervorgang:

instrumentierte Exzenterpresse, Korsch, EK-0, D-Berlin (vier Dehnungsmesstreifen und zwei induktive Weggeber)

Übertragung der Signale auf: Rockwell, AIM 65, USA-Anaheim

Speicherung auf Kassetten: Tektronix, Modell 4923, USA-Beaverton

Auswertung über Zentralcomputer: UNIVAC 1100

(Programme s. folgende Seite)

Verwendete Rechenprogramme

Im Verlauf dieser Arbeit wurden folgende Rechenprogramme verwendet:

E N E R G I E	Fortran-Programm zur Auswertung von Tablettiervorgängen, P. Humbert-Droz, R. Gurny, D. Mordier und E. Doelker, Genf, 1983
H E C K E L	Fortran-Programm zur Auswertung von Tablettierverhalten, P. Humbert-Droz, R. Gurny, D. Mordier und E. Doelker, Genf, 1983
L A Z Y P U L V E R I X	Programm zur Berechnung theoretischer Röntgenbeugungsintensitäten, K. Yvon, W. Jeitschko und E. Parthé, Genf, 1977
P L O T 5	Plot-Programm zur graphischen Auswertung von Röntgenfilmen, P. Zolliker, Doktorarbeit, Genf, 1986

LITERATURVERZEICHNIS

Abdel Hadi, I.; Mezösi, J.; Kedvessy, G. und Morvay, J.
Pharmazie 32, 791 (1977)

Aguiar, A.J. und Zelmer, J.E.
J. Pharm. Sci. 58, 983 (1969)

Alderborn, G. und Nyström, C.
Acta Pharm. Suec. 21, 1 (1984)

American Society for Testing Materials (ASTM)
X-ray powder data file
Philadelphia, USA, 1960

Andrews, E.H.
Fracture in Polymers, Oliver and Boyd.
Edinburgh, London, 1968

Armstrong, N.A. und Haines-Nutt, R.F.
J. Pharm. Pharmacol. 24, 135P (1972)

Aulton, M.E.; Tebby, H.G. und White, P.J.P.
J. Pharm. Pharmacol. 26, 59P (1974)

Aulton, M.E. und Marok, I.S.
Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 2, 1 (1981)

Bhatia R.P. und Lordi, N.G.
J. Pharm. Sci. 68, 896 (1979)

de Blaey, C.J.; de Rijk, W. und Poldermann, J.
Pharm. Ind. 33, 897 (1971)

Borka, L. und Backe-Hansen, K.
Acta Pharm. Suec. 5, 271 (1968)

Borka, L.
Acta Pharm. Suec. 7, 1 (1970)

Borka, L.
Acta Pharm. Suec. 8, 365 (1971)

Bugge, G.,
Das Buch der grossen Chemiker, Band 1
Weinheim, Verlag Chemie, 1955

Burger, A.
Pharm. Ind. 38, 306 (1976)

Burger, A.
Pharm. Ind. 38, 639 (1976)

Burger, A.
Osterreich. Apoth. Ztg. 31, 1050 (1977)

Burger, A.; Ramberger, R. und Schmidt, W.
Pharmazie 36, 41 (1981)

Burger, A.
Acta Pharm. Technol. 28, 1 (1982)

Burger, A.
Pharm. Unserer Zeit. 6, 177 (1982)

Burger, A.
In Topics in Pharmaceutical Sciences 1983,
von: D.D. Breimer und P. Speiser, Elsevier Sciences
Publishers, Amsterdam, New York, Oxford, 1983, S. 347

Burger, A.; Brox, W. und Ratz, A.W.
Acta Pharm. Technol. 31, 230 (1985)

Carless, J.E.; Moustafa, M.A. und Rapson, H.D.C.
J. Pharm. Pharmacol. 20, 630 (1968)

Chalabala, M. und Malý, J.
Pharmazie 16, 461 (1961)

Chan, H.K. und Doelker, E.,
Drug Devel. Ind. Pharm. 11, 315 (1985)

Chao, M.K.C.; Albert, K.S. und Fusari, S.A.
In Analytical Profiles of Drug Substances, von K. Florey,
Academic Press, New York, San Francisco und London, 1978, Band 7

Chiou, W.L. und Kyle, L.E.
J. Pharm. Sci. 68, 224 (1979)

Church, M.S. und Kennerley, J.W.
J. Pharm. Pharmacol. 34, 50P (1982)

Clements, J.A. und Stanski, D.
Can. J. Pharm. Sci. 6, 9 (1971)

Cleverley, B. und Williams, P.P.
Tetrahedron 7, 277 (1959)

Conte, U.; Colombo, P.; Caramella, C.; Bettinetti, G.P.;
Giordano, F. und La Manna, A.
Il Farmaco Ed. Pr. 30, 194 (1974)

David, S.T. und Augsburger, L.L.
J. Pharm. Sci. 63, 933 (1974)

Delonca, H.; Puech, A.; Youakim, J. und Jacob, M.
J. Pharm. Belg. 22, 21 (1967)

Deutsche Normen,
DIN 52 362 April 1965,
DIN 52 112 September 1942,
DIN 51 227 Dezember 1977,
DIN 51 230 Dezember 1977
Fachnormenausschuss Materialprüfung (FNM) im DIN
(Deutsches Institut für Normung e.V.)

Doelker, E.
Pharm. Acta Helv. 53, 182 (1978)

Doelker, E.
Cahiers de la Faculté des Sciences, No. 10, S. 47
Universität Genf, Schweiz, 1984

Eggert, W. und Tauscher, A.
Pharm. Ind. 37, 560 (1975)

El-Banna, H.N.; Ebian, A.R. und Ismail. A.A.
Pharmazie 30, 455 (1975)

Endicott, C.J.; Lowenthal, W. und Gross, H.M.
J. Pharm. Sci. 50, 343 (1961)

Fell, J.T. und Newton, J.M.
J. Pharm. Pharmacol. 22, 247 (1970)

Fell, J.T. und Newton, J.M.
J. Pharm. Sci. 59, 688 (1970)

Führer, C.
Informationsdienst Arbeitsgemein.
Pharm. Verfahrenstech. 12, 143 (1966)

Führer, C.; Hanssen, D. und Schäfer, B.
Pharm. Ind. 32, 17 (1970)

Führer, C.
Acta Pharm. Technol. Suppl. 6, 129 (1978)

Giordano, F.; Bettinetti, G.P.; Caramella C. und Conte, U.
Boll. Chim. Farm. 116, 433 (1977)

Giron, D.
Labo-Pharma 307, 151 (1981)

Goodhart, F.W.; Draper, J.R.; Dancz, D. und Ninger, F.C.
J. Pharm. Sci. 62, 297 (1973)

Graf, E.; Ghanem, A.H. und Mahmoud, H.
Pharm. Ind. 47, 534 (1985)

Gray, D.E.
American Institute of Physics Handbook, 3. Ausgabe,
McGraw Hill Book Co., New York, 1972

Gupte, A.R., Pharm. Ind. 39, 156 (1977)

Haleblian, J. und McCrone, W.
J.Pharm.Sci. 58, 911 (1969)

Haleblian, J. K.; Koda, R.T. und Biles, J.A.
J.Pharm.Sci. 60, 1488 (1971)

Heckel, R.W.
Trans. Met. Soc. AIME 221, 671 (1961)

Heckel, R.W.
Trans. Met. Soc. AIME 221, 1001 (1961)

Hollenbach, K.; Pintye-Hódi, K. und Kedvessy, G.
Pharmazie 35, 32 (1980)

Hollenbach, K.; Pintye-Hódi, K. und Kedvessy, G.
Pharmazie 35, 95 (1980)

Huang, T.-Y.
Acta Pharm. Intern. 2, 43 (1951)

Huang, T.-Y.
Acta Pharm. Intern. 2, 95 (1951)

Hüttenrauch, R. und Keiner, J.
Pharmazie 31, 259 (1976)

Hüttenrauch, R.
Pharmazie 38, 198 (1983)

Humbert-Droz, P.; Mordier, D. und Doelker, E.
Pharm. Acta Helv. 57, 136 (1982)

Humbert-Droz, P.; Gurny, R.; Mordier, D. und Doelker, E.
Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 4, 29 (1983)

Ibrahim, H.G.; Pisano, F. und Bruno, A.
J. Pharm. Sci. 66, 669 (1977)

International Confederation for Thermal Analysis (ICTA)
For Better Thermal Analysis von G. Lombardi (Vizepräsident),
2. Ausgabe, Rom, 1980

Jacob, J. und Hüttenrauch, R.
Acta Pharm. Technol. 28, 44 (1982)

Järvinen, M.J. und Juslin, M.J.
Farm. Aikakausl. 83, 1 (1974)

Jarosz, P.J. und Parrot, E.L.
J. Pharm. Sci 71, 607 (1982)

Jarosz, P.J. und Parrot, E.L.
J. Pharm. Sci 71, 705 (1982)

Jenkins, R. und de Vries, J.L.
Firmenschrift der Fa. N.V. Philips, Eindhoven, Holland

Junginger, H.
Pharm. Ind. 38, 724 (1976)

Junginger, H. und Führer, C.
Dtsch. Apoth. Ztg. 116, 1273 (1976)

Juslin, M.J.
A.P.V.-Informationsdienst 20, 61 (1974)

Kala, H.; Moldenhauer, H.; Giese, R.; Kedvessy, G.;
Schmeczi, B. und Pintye-Hódi, K.
Pharmazie 36, 833 (1981)

Kato, Y.; Okamoto, Y.; Nagasawa, S. und Ueki, T.
Chem. Pharm. Bull. 29, 3410 (1981)

Kato, Y.; Okamoto, Y.; Nagasawa, S. und Ishihara, J.
Chem. Pharm. Bull. 32, 4170 (1984)

Kennerley, J.W.; Newton, J.M. und Stanley, P.
Acta Pharm. Technol. Suppl. 7, 53 (1979)

Kennerley, J.W.; Newton, J.M. und Stanley, P.
J. Pharm. Pharmacol. 31, 77P (1979)

Kofler, A. und Fischer, R.
Arch. Pharm. 273, 483 (1935)

Kofler, L. und Kofler, A.
Thermomikromethoden Universitätsverlag Wagner,
Innsbruck, 1954

Krischner, W., Einführung in die
Röntgenfeinstrukturanalyse,
Vieweg, Braunschweig, 1974

Krycer, I.; Pope, D.G. und Hersey, J.A.
Int. J. Pharm. 12, 113 (1982)

Kuhnert-Brandstätter, M. und Aepkers, M.
Mikroskopie 16, 189 (1961)

Kuhnert-Brandstätter, M.
International series of monographs in analytical chemistry, Band 45,
Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals,
Pergamon Press, 1971

Kuhnert-Brandstätter, M. und Bachleitner-Hofmann, F.
Arch. Pharm. 304, 580 (1971)

Kuhnert-Brandstätter, M. und Burger, A.
Pharm. Ind. 34, 353 (1972)

Kuhnert-Brandstätter, M.
Informationsdienst der Arbeitsgem. für Verfahrenstech.
19, 73 (1973)

Leuenberger, H.
Int. J. Pharm. 12, 41 (1982)

Maasz, J.
Dissertation, Universität Tübingen, 1986

Merck-Index
9. Ausgabe, Merck & Co, Inc.
Rahway, N.J., USA, 1976

Mesley, R.J.; Clements, R.L.; Flaherty, B. und Goodhead, K.
J. Pharm. Pharmacol. 20, 329 (1968)

Mesley, R.J. und Clements, R.L.
J. Pharm. Pharmacol. 20, 341 (1968)

Meyer, K.
Physikalisch-chemische Kristallographie
VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie,
Leipzig, 2. Auflage (1977)

Michilis, A.
Bull. Soc. Chim. Belg. 57, 575 (1948)

Moschos, A.E.
Dissertation, Bath, Grossbritannien (1985)

Moschos, A.E. und Rees, J.E.
Begleittexte zum 4. Kongress der
"Association de Pharmacie Galénique Industrielle",
Paris, Juni 1986, Band IV, Seite 14

Müller, B.W.; Steffens, K.J. und List, P.H.
Acta Pharm. Technol. 22, 91 (1976)

Münzel, K. und Kägi, W.
Pharm. Acta Helv. 32, 305 (1957)

Newnham, R.E.
Structure-Property Relations,
Springer Verlag, Berlin-New York-Heidelberg, 1975

Nogami, H.; Nagai, T. und Yotsuyanagi, T.
Chem. Pharm. Bull. 17, 499 (1969)

Nouveau Traité de Chimie Minérale
Hrsg. P. Pascal, Masson-Verlag, Paris, 1966, S. 292

Nyström, C.; Malmquist, K.; Mazur, J.; Alex, W. und Hölzner, A.W.
Acta Pharm. Suecc. 15, 226 (1978)

Nyström, C.; Alex, W.; Malmquist, K.; Mazur, J. und Hölzner, A.W.
Acta Pharm. Technol. Suppl. 7, 57 (1979)

Orlow, P.P.
Z. Krist. 24, 515 (1895)

Parthé, E.
Vorlesungsskriptum der Kristallographie,
Universität Genf, 1986

Peltier, R.
Theoretical Investigation of the Brazilian Test
Union of Testing and Research Laboratories for
Materials and Structures No. 19, 1954

Ramberger, R.; Burger, A. und Pröll, K.
Sci. Pharm. 51, 198 (1983)

Rees, J.E. und Hersey, J.A.
Pharm. Acta Helv. 47, 235 (1972)

Rees, J.E. und Rue, P.J.
Drug Devel. Ind. Pharm. 4, 131 (1978)

Repp, O.
Werkstoffe, Fachbuch für den Maschinenbau,
Teubner-Verlag, Stuttgart, 1964

Ridgway, K.; Shotton, E. und Glasby, J.
J. Pharm. Pharmacol. 21, 19S (1969)

Ridgway, K.; Glasby, J. und Rosser, P.H.
J. Pharm. Pharmacol. 21, 24S (1969)

Ridgway, K.; Aulton, M.E. und Rosser, P.H.
J. Pharm. Pharmacol. 22, 70S (1970)

Ridgway, K.; Lazarou, C. und Thorpe, E.E.
J. Pharm. Pharmacol. 24, 265 (1972)

Ridgway, K. und Aulton, M.E.
J. Pharm. Pharmacol. 26, 46 (1974)

Ritschel, W.A.; Skinner, F.S. und Schlumpf, R.
Pharm. Acta Helv. 44, 547 (1969)

Ritter, A. und Sucker, H.B.
Pharm. Technol. 4 (3), 57 (1980)

Ritter, A. und Sucker, H.B.
Pharm. Technol. 4 (9), 109 (1980)

Rudnick, A.; Hunter, A.R. und Holden, F.C.
Mater. Res. Stand. 3, 283 (1963)

Rumpf, H.
Chem.-Ing. Techn. 37, 187 (1965)

Rumpf, H.; Faulhaber, F.; Schönert, K. und Umhauer, H.
Dechema Monographien, 1966, Band 57, Seite 85

Rumpf, H.
Pharm. Ind. 34, 270 (1972)

Sabon, F.; Alberola, S.; Térol, A. und Jeanjean, B.
Trav. Soc. Pharm., Montpellier 39, 19 (1979)

Sartor, K.H.
Acta Pharm. Technol. Suppl. 7, 61 (1979)

Schenk, D.
Acta Pharm. Technol. 25, 241 (1979)

Schepky, G.
Pharm. Ind. 36, 327 (1974)

Schönert, K.
Begleittext zum Vierten Europäischen Symposium "Zerkleinern"
(156. Veranst. d. Europ. Föderat. f. Chem.-Ing. Wesen)
Europ. Föderat. f. Chem.-Ing. Wesen Nürnberg,
Dechema, 1975, 1. Teil, S.67-88

Seth, P.L. und Münzel, K.
Pharm. Ind. 20, 50 (1958)

Seth, P.L. und Münzel, K.
Pharm. Ind. 22, 7 (1960)

Shotton, E. und Ganderton, D.
J. Pharm. Pharmacol. 12, 87T (1960)

Shotton, E. und Ganderton, D.
J. Pharm. Pharmacol. 12, 93T (1960)

Shotton, E. und Ganderton, D.
J. Pharm. Pharmacol. 13, 144T (1961)

Spengler, H. und Kaelin, A.
Pharm. Acta Helv. 20, 219 (1945)

Stanley-Wood, N.G. und Riley, G.S.
Pharm. Acta Helv. 47, 58 (1972)

Summers, M.P.; Enever, R.P. und Carless, J.E.
J.Pharm. Pharmacol. 28, 89 (1976)

Summers, M.P.; Enever, R.P. und Carless, J.E.
J.Pharm. Sci. 66, 1172 (1977)

Sundani Nurano Soewandhi
Dissertation, Braunschweig, 1983

Thermal Analysis Newsletter No. 9 (1970)
(Norwalk, Conn.: Perkin-Elmer-Corporation)

Thoma, K. und Serno, P.
Dtsch. Apoth. Ztg. 124, 2162 (1984)

Timoshenko, S.P. und Goodier, J.N.
"Theory of Elasticity",
McGraw-Hill, London, 2. Ausgabe, 1951

Traue, J. et al.
Pharmazie 41, 291 (1986)

United Nations Multilingual Dictionnary of narcotic drugs
and psychotropic substances under international control
UN Publication, New York, 1983

Williams, P.P.
Acta Cryst. B29, 1572 (1973)

Williams, P.P.
Structure Reports B39, 288 (1973)

Williams, P.P.
Structure Reports B39, 288 (1973)

Williams, P.P.
Acta Cryst. B30, 12 (1974)

Windheuser, J.J.; Misra, J.; Eriksen, S.P. und Higuchi, T.
J. Pharm. Sci. 52, 767 (1963)

World Health Organization
Technical Report Series No. 536:
Bioavailability of Drugs, Principles and Problems,
WHO, Genf, 1974, S.9

LEBENSLAUF

6.1.1959	geboren in Kirchheim unter Teck
19.4.1966 - 17.7.1969	Grundschule in Kirchheim unter Teck
1.8.1969 - 11.5.1978	neusprachliches Ludwig-Uhland-Gymnasium in Kirchheim unter Teck
11.5.1978	Abitur
Juli 1978	Sprachinstitut in Interlaken-Wilderswil (Schweiz)
10.10.1978 - 21.3.1979	Chemie-Studium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
21.3.1979 - 6.9.1982	Pharmaziestudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
2.4.1981	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
August 1981	Praktikum in einem Pharmazeutischen Betrieb in Bad Boll
6.9.1982	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
1.10.1982 - 31.3.1983	Praktikum in der Apotheke im Teck-Center in Kirchheim unter Teck
1.4.1983	Beginn der Dissertation im Arbeitskreis von Professor Dr. E. Graf
September 1983	Wissenschaftliche Hilfskraft am Pharmazeutischen Institut in Tübingen
26.10.1983	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
4.11.1983	Approbation als Apotheker
1.10.1983-31.5.1984	Technische Angestellte am Pharmazeutischen Institut in Tübingen
30.5.1984-17.8.1984	Praktikum an der Weltgesundheits-organisation in Genf
seit 1.9.1984	Stipendium der Hermann-Schlosser-Stiftung für ein Auslandsstudium an der Universität Genf im Arbeitskreis von Professor Dr. P. Buri und Professor Dr. E. Doelker, zeitweise Anstellung als wissenschaftliche Assistentin, Abfassen von Kurzartikeln für die Deutsche Apotheker Zeitung und die Pharmazeutische Zeitung.

Meine akademischen Lehrer neben Herrn Professor Dr. E. Graf waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Genf : P. Burí, E. Doelker und P. Vuagnat

in Tübingen : A.W. Alfermann, H.P.T. Ammon, C. Beyer, O. Brösamle, K.-A. Kovar, D. Krug, E. Lindner, E. Mechler, H. Pommer, E. Reinhard, H. Schilcher, J.E. Schultz, G. Staudt und E. Verspohl.

Druck und Verarbeitung: Dissertations Druck Darmstadt, Tel. 0 61 51 / 21 3 53